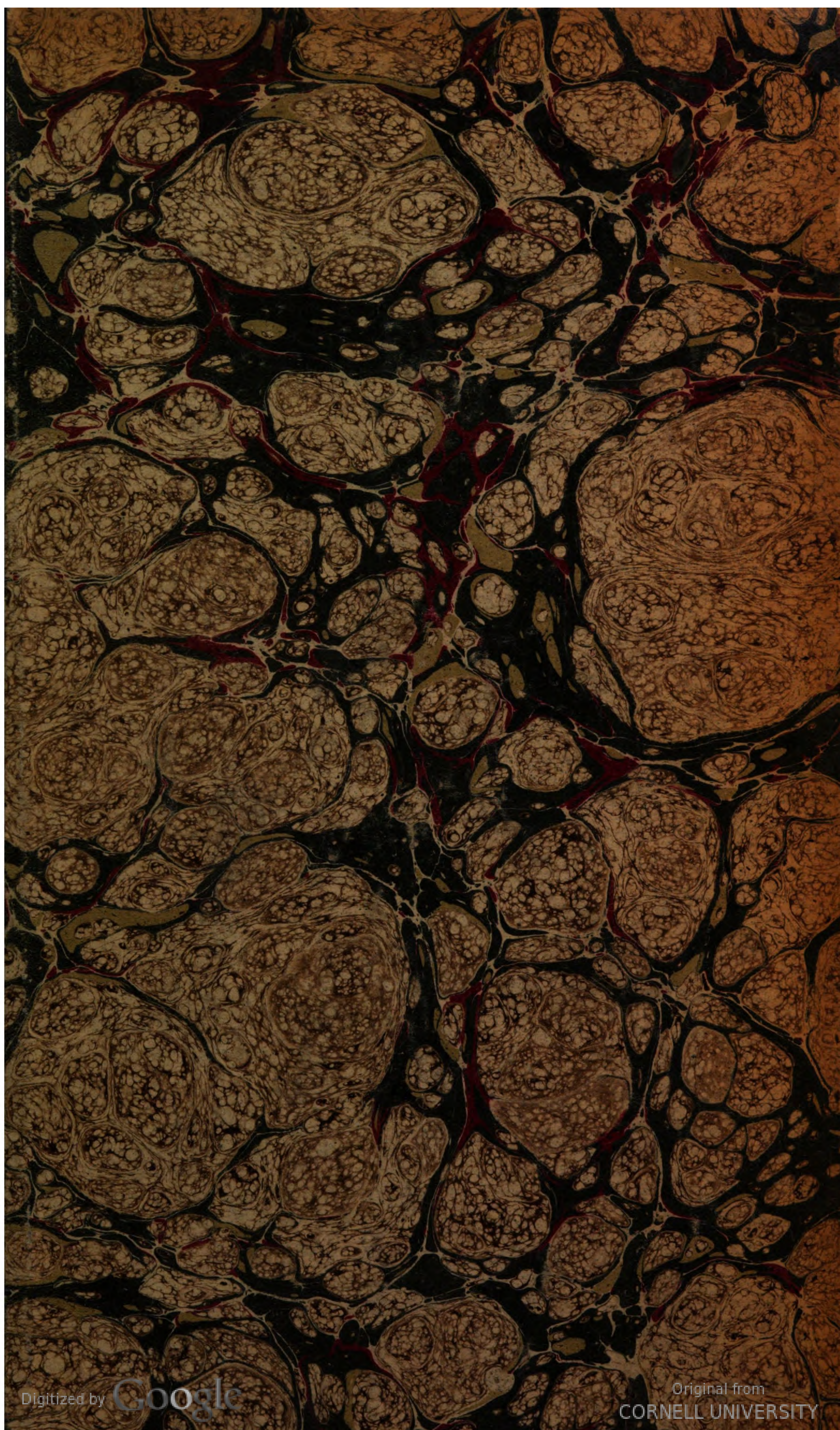
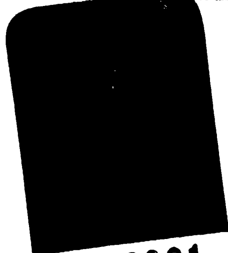




Date D



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Vierundsiebzigster Band

(Mit 101 Kurven, 3 Abbildungen und 2 Tafeln)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913.

Erstes und Zweites Heft.

Ausgegeben am 28. Oktober 1913.

Drittes und Viertes Heft.

Ausgegeben am 25. November 1913.

Fünftes Heft.

Ausgegeben am 2. Dezember 1913.

Sechstes Heft.

Ausgegeben am 9. Dezember 1913.

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Studien zur Blutgerinnungslehre.

II. Mitteilung.

Von

Dr. **Emil Zak.**

Privatdozent.

Der lipoide Charakter der Thrombokinase, den unsere am Oxalatplasma des Pferdes ausgeführten Versuche ergeben hatten[1]), war fast gleichzeitig durch Versuche von Bordet und Delange[2]) erwiesen worden. Diese Autoren konnten neben der von ihnen schon früher festgestellten Hitzebeständigkeit der »cytozyme« genannten Substanz (entsprechend den »zymoplastischen Substanzen« von Alexander Schmidt, den lipoiden Substanzen meiner Untersuchungen) die leichte Löslichkeit in Alkohol, Toluol, Petroleumäther, die geringe Löslichkeit in Azeton, (wie dies für Lezithin auch der Fall ist), feststellen. Fonio[3]) stellte aus Blutplättchen einen Körper dar, der infolge seiner in vitro und am Menschen gerinnungsbeschleunigenden Eigenschaften ausgezeichnete Dienste bei Blutstillung leistete. Dieser Körper (»Coagulin Kocher-Fonio«) ist hitzebeständig und in Alkohol, Chloroform, Wasser, physiologischer NaCl-Lösung löslich. Weitere Angaben über die Natur sowie die Darstellung des Körpers, werden für später in Aussicht gestellt; die praktische Anwendung desselben an der Klinik Kochers ergab sehr bemerkenswerte Resultate.

Die nun im folgenden mitzuteilenden Versuche beabsichtigen, die für die Aktivierung des Fibrinfermentes spezifische Rolle der als Lipoide erkannten Substanzen des weiteren zu erweisen.

---

1) Zak, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, 1912, S. 2.

2) Bordet und Delange, Bulletin de la Société royale des Sciences médicales et naturelles des Bruxelles. 8. Octobre 1912. Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 293. Annales de l'Institut Pasteur 5. Mai 1913.

3) Fonio, Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1913, Nr. 13.

Die Untersuchungen waren zum Teile schon vor Jahresfrist abgeschlossen und gelangen aus äußeren Gründen erst jetzt zur Publikation.

Nachdem festgestellt war, daß ein Oxalatplasma durch Extraktion mit Petroläther die Gerinnbarkeit verlieren kann, und dieser Zustand wieder durch Zugabe von petrolätherlöslichen, mit azetongefällten Hirnphosphatiden in das normale Verhalten der leichten Gerinnbarkeit nach Kalkzusatz gebracht werden kann, schien es mir von Interesse zu sein, nachzusehen, wie sich anderweitig in ihrer Gerinnbarkeit gehemmte Plasmen den wirksamen Phosphatiden gegenüber verhalten.

Diesbezüglich liegt bereits einiges Beobachtungsmaterial in der Literatur vor. V. Samson Himmelstjerna und nach ihm Nauck[1]), Schüler Alexander Schmidts, benutzten die gerinnungshemmende Wirkung der gallensauren Salze, welche bei filtriertem Pferdeplasma in der Menge von 1%, bei nicht filtriertem in der Menge von 2% gerinnungshemmend wirken. Diese Autoren erkannten, daß sowohl das taurochol- als auch das glycocholsaure Natrium auf die Vorgänge zur Bildung des Fibrinfermentes einwirkt, während die Wirkung des fertigen Fibrinfermentes auf das Fibrinogen nicht beeinflußt wird.

Bei der ausschlaggebenden Rolle, welche die Lipoide bei der Aktivierung des Fibrinfermentes spielen, ist es mir sehr wahrscheinlich, daß die gerinnungshemmende Wirkung der Cholate durch Beeinflussung der Plasmalipoide statthat. Dafür spricht folgende Beobachtung A. Schmidts. Zusatz von Zellen ruft im Gallensalzplasma Gerinnung hervor, selbst in einem unverdünnten, also permanentflüssigen Plasma. Hieraus erklärt es sich, nach den Ausführungen Schmidts, warum größere Mengen von Gallensalzen erforderlich sind, um das nicht filtrierte, farblose Blutkörperchen enthaltende Plasma flüssig zu erhalten. Diese letzteren nämlich, sowie die zur Trübung des Pferdeplasmas wesentlich beitragenden Körnchenmassen lösen sich in Gallensalzen bis zur vollständigen Klärung des Plasmas auf. Schließlich — und das erscheint noch beweiskräftiger — konnte schon Alexander Schmidt die gerinnungsbeschleunigende Wirkung des Lezithins gerade am Gallensalzplasma demonstrieren. Auf diesen schon A. Schmidt bekannten Parallelismus in der Wirkung von Zellen, beziehungsweise deren Trümmern und von Lezithin, sei an dieser Stelle nachdrücklich hingewiesen; später mitzuteilende Versuche bestätigen diese Tatsache.

---

1) A. Schmidt, Zur Blutlehre, Leipzig 1891.

Die Cholatplasma-Versuche A. Schmidts und seiner Schüler wurden von Morawitz und Bierich[1]) bestätigt und die Ergebnisse für die Erklärung der Gerinnungshemmung des Blutes cholaemischer Kranken insoferne verwertet, als er zwar nicht die zur Aufhebung der Gerinnung notwendige hohe Konzentration der Gallensäuren, die in vitro möglich ist, für den lebenden Organismus annahm, sondern vielmehr die Gerinnungshemmung der Cholaemischen in einer langsamen und nur spärlichen Bildung von Fibrinferment suchte. Als beweisend für diese Auffassung der Fermentarmut des cholaemischen Blutes sieht Morawitz den Versuch an, durch Zusatz von Gewebssaft (Leberextrakt vom Kalbe) die exquisit gehemmte Gerinnung des Blutes solcher Kranken zu beschleunigen; der Extraktzusatz wirkte sogar überkompensierend, indem dieses Blut noch dreimal schneller als normales Blut gerann (selbstverständlich enthält der Gewebssaft kein Fibrinferment, sondern nur Thrombokinase). Die Gerinnungsverzögerung des cholaemischen Blutes ist also nach Morawitz auf die Armut an Thrombokinase zu beziehen.

Da, wenigstens für das Oxalatplasma des Pferdes, der lipoide Charakter der Thrombokinase festgestellt erscheint, werden wir wohl auch beim cholaemischen Kranken auf relativen Mangel an wirksamen Lipoiden im Blute insofern schließen können, als für die Anwesenheit der Cholate zu wenig Lipoide vorhanden sind, wobei es möglich ist, daß die gallensauren Salze ihre Wirkung auf die lipoidliefernden Zellen des Blutes und des Gewebes erstrecken und so zu einer mindestens funktionellen Lahmlegung der Lipoide führen. Die lipoide Natur der von Morawitz Thrombokinase genannten Substanz steht also mit den Beobachtungen am Gallensalzplasma und am Blute cholaemischer Kranken nicht in Widerspruch.

Über die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Lipoide auf Peptonplasma liegen ebenfalls Untersuchungen vor; die Ergebnisse sind aber nicht genügend durchsichtig, da die verzögerte Gerinnung des Peptonplasmas selbst ein komplizierter Vorgang ist, zu dessen Zustande kommen die Leber notwendig ist. Spiro und Ellinger[1]) zeigten, daß alkoholischer Leukocytenauszug, der auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft war, infolgedessen kein Ferment enthalten konnte, in etwas Wasser gelöst, Peptonplasma in wenigen Minuten prompt zur Gerinnung bringt. Die Autoren konnten das gleiche Ver-

1) Morawitz und Bierich, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 115.

2) Spiro und Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 23, S. 121, 1897.

halten für Blutegelplasma feststellen. Morawitz[1]) bestätigte die von Wooldridge, Hewlett festgestellte Tatsache, daß Peptonplasma auf Zusatz selbst geringer Mengen von Gewebssaft außerordentlich schnell gerinnt, während es auf Zusatz der gleichen Menge Serums flüssig bleibt. Auch Howell[2]) arbeitete mit Peptonplasma; an diesem konnte er zeigen, daß ätherische Auszüge von Hirn oder Thymus ein Phosphatid enthalten, das dieselben Eigenschaften wie Kephalin hat und ausgeprägte thromboplastische Wirkungen ausübt[3]). Bezüglich des Hirudinplasmas selbst ist die Tatsache der gerinnungsfördernden Wirkung der Gewebsextrakte von Schittenhelm und Bodong[4]) in Übereinstimmung mit Morawitz, Fuld und Spiro bestätigt worden, wenn auch nur für das Plasma und nicht für reine Fibrinogenlösungen; bei diesen konnte ein Einfluß der Gewebsextrakte auf die Hirudinwirkung nicht gesehen werden. Wie dem auch sei, der Vorgang der Gerinnungshemmung durch Wittepepton-Injektion oder durch Hirudin ist zu wenig durchsichtig, um aus dem Auftreten oder Fehlen der Gerinnung nach Lipoidzusatz Schlüsse auf den Mechanismus der Gerinnungsalteration zu ziehen.

Versuche eine lipolytische Eigenschaft des Hirudins zu erweisen, sind in Aussicht genommen, obwohl vorläufige Versuche nicht ermunternd ausgefallen sind.

Viel eindeutiger sind die Verhältnisse bei einem Oxalatplasma, das 24—48^{h} im Eiskasten ruhig gestanden hat. Wie Hammarsten[5]) angibt, fällt hierbei ein schleimiger, rötlich gefärbter Niederschlag aus, der in zusammenhängender Schicht den Boden bedeckt und sehr reich an Proferment ist. Dieser Niederschlag besteht wenigstens teilweise aus Bruchstücken geformter Elemente. Das darüberstehende Plasma vorsichtig abgehoben, zeigt eine exquisite Gerinnungsver-

---

1) Morawitz, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 1.

2) Howell, Amer. Journ. of Physiol. 1912, Bd. 31, S. 1.

3) Nachtrag bei der Korrektur: In dem am 12. IX. 1913 ausgegebenen Hefte der Biochem. Zeitschrift Bd. 55, Heft 1 u. 2 berichtet Rumpf über Versuche, aus denen hevorgeht, daß Pepton- und Hirudinblut zwar sehr rasch durch Gewebssäfte, aber nicht durch Lipoide zur Gerinnung gebracht werden können. Spiro und Ellinger vermuteten, daß die vielfachen Widersprüche in der Literatur über die Gerinnbarkeit des Peptonplasmas sich zum Teile vielleicht aus dem Umstande erklären, daß beim Abkühlen des Peptonplasmas ein zur Gerinnung notwendiger Körper herausfalle. (Siehe auch bei Morawitz, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 79, S. 18). — Ein mir zur Verfügung gestelltes Peptonplasma vom Hunde gerann prompt auf Zusatz von Rinderhirnphosphatiden.

4) Schittenhelm und Bodong, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1906, Bd. 54, S. 217.

5) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1896, Bd. 22, S. 333.

zögerung. Mit dieser von Hammarsten beobachteten Sedimentierung der gerinnungsauslösenden Substanzen steht die Beobachtung von A. Schmidt in Übereinstimmung, daß in abgekühltem, sedimentierten Pferdeblut die Gerinnung langsam eintritt und stets von der Schicht der Leukocyten ausgeht, während das darüberstehende Plasma sowie auch die Schicht der roten Blutkörperchen noch völlig flüssig ist. Die durch Sedimentierung erzielte Gerinnungsverzögerung zeigt folgender Versuch.

Eine Eprouvette mit Pferdeoxalatplasma wurde 24^h im Eiskasten stehen gelassen, dann zentrifugiert und das obere Drittel des klaren Plasmas abgehoben. Zur Kontrolle diente ein ebenso in Eis belassenes Plasma, welches aber vor dem Gebrauche aufgeschüttelt wurde.

	nach $CaCl_2$-Zusatz				
	17′	22′	60′	90′	210′
2 cm³ Sedimentiertes Plasma	0 [1]	0	0	0	+ +
2 cm³ Kontrollplasma . . .	+	+ +	+ +	+ +	+ +

90 Minuten nach Zufügung des Kalkes ist sedimentiertes Plasma noch flüssig, während das nichtsedimentierte Plasma schon 68′ vorher vollkommen geronnen war. Es wurde nun versucht, durch Lipoidzusatz in genau der gleichen Weise, wie es in der ersten Mitteilung beschrieben wurde, die Gerinnungsverzögerung des sedimentierten Plasmas zu beseitigen. Je 2 cm³ sedimentierten Plasmas wurden mit steigenden Mengen der 2% wäßrigen Rinderhirnphosphatidaufschwemmung versetzt; durch entsprechende Wassermenge wurde überall gleiches Volumen erzeugt. Die Proben kamen für $^1/_2{}^h$ in den Brutschrank, dann wurde $CaCl_2$ in der notwendigen Menge zugesetzt.

	nach $CaCl_2$-Zusatz		
	9′	13′	30′
Sedimentiertes Plasma 2 cm³ + 0,2 cm³ H_2O	0	0	0
» » 2 » + 0,05 » Lipoid	+	+ +	+ +
» » 2 » + 0·10 » »	+	+ +	+ +
» » 2 » + 0,15 » »	⊕	+ +	+ +
» » 2 » + 0,20 » »	+ +	+ +	+ +

1) 0 bedeutet fehlende Gerinnung. ⊕ bedeutet Spur Gerinnsel. + bedeutet ausgesprochenes Gelatinöswerden, wobei das mehr oder minder klumpig gewordene Plasma noch in der schiefgehaltenen Eprouvette bewegt werden kann. ++ bedeutet starre Gerinnung; das Plasma ist total gestockt. Die Eprouvette kann umgekehrt werden, ohne daß Plasma ausfließt.

Die Gerinnungsverzögerung des sedimentierten Plasmas läßt sich durch Lipoidzusatz prompt beseitigen.

Ein Oxalatplasma, das von dem größten Teile der in ihm suspendierten Zellen und Zelltrümmer durch Sedimentieren befreit wurde, verhält sich so, wie ein durch Petroläther-Extraktion lipoidarm gemachtes Plasma. An dieser Stelle muß erwähnt werden, daß Bordet und Delange[1]) durch energisches Zentrifugieren eines Oxalatplasmas ein an »Zytozyme« sehr armes Plasma erhielten, welches nach Kalkzusatz nur langsam gerinnt; das Serum enthält dann »Sérozym« (Thrombin).

Gleichwie durch Zentrifugieren kann man auch durch Pukalisieren ein Plasma erhalten, das in seiner Gerinnbarkeit mehr oder minder stark herabgesetzt ist. W. Cramer und Harold Pringle[2]) haben zentrifugiertes Plasma durch Berkefeldfilter geschickt und auf diese Weise ungerinnbares Plasma erhalten. Die Gerinnungsverzögerung, welche ein Oxalatplasma durch Pukalisieren erhält, und die Wiederherstellung der Gerinnbarkeit durch Rinderhirnphosphatide zeigt folgender Versuch.

	nach $CaCl_2$-Zusatz		
	6′	10′	180′
2 cm³ pukalisiertes Plasma	0	0	+ +
» » » + Lipoid	+ +	+ +	+ +
» normales Plasma	+ ?	+ +	+ +

Durch Pukalisieren erfährt ein Oxalatplasma eine beträchtliche Gerinnungsverzögerung, die durch Zusatz der Rinderhirnphosphatide überkompensiert wird.

Die prompte Erzielung der Gerinnungsalteration, wie sie durch Zentrifugieren oder Passieren eines Berkefeldfilters erfolgt, wird, wie dies auch die zitierten Verfasser für den von ihnen untersuchten Fall aussprechen, durch Beseitigung der Blutplättchen bedingt. Die Wiederherstellung der normalen Gerinnbarkeit durch Zufügung von Phosphatiden spricht für eine teilweise funktionelle Identität der Blutplättchen und der in die Gruppe der Lezithine gehörenden Hirnphosphatide. — Die durch Sedimentieren oder Filtrieren erzielte Gerinnungsverzögerung ist im Prinzip von gleicher Natur, wie die durch Petrol-

1) Bordet und Delange a. a. O.

2) W. Cramer und Harold Pringle, Quarterly Journal of experimental Physiology Vol. VI, Nr. 1, 5. II. 1913.

äther-Extraktion bewirkte Verzögerung, beziehungsweise Aufhebung der Gerinnung des Oxalatplasmas.

Ein weiterer Beweis für die hier vorgebrachten Ergebnisse sollte durch den Nachweis der Spezifizität der lezithinartigen Substanzen erbracht werden.

Da es noch andere, chemisch von den Lezithinen verschiedene, gerinnungsbeschleunigende Substanzen gibt, so war zu prüfen, ob der Gerinnungsausfall nach Entfernung der Plasmalipoide durch andere gerinnungsbeschleunigende Körper wieder hergestellt werden kann. Als solchen gerinnungsbeschleunigenden, nicht lipoiden Körper wählte ich das Erythrocytenstroma, weil dieses ebenso wie die gerinnungsbefördernden Lipoide im strömenden Blute selbst vorkommt und ich so aus den nebeneinander vorkommenden wirksamen Substanzen sowohl die eine als auch die andere zu isolieren und auf ihre Vertretbarkeit untereinander zu prüfen vermochte. Ehe ich aber diese Versuche mitteile, möchte ich vorher noch Versuche über den Einfluß der Erythrocyten auf die Gerinnung anführen, weil ihre Ergebnisse für die interessierende Frage nicht belanglos sind.

A. Schmidt hatte vor Mosso schon beobachtet, daß aufgelöste Erythrocyten rascher wirken als intakte (Zur Blutlehre S. 18). Anfangs wurde diese Wirkung dem Hämoglobingehalte der Erytrocyten zugeschrieben, später aber wurde erkannt, daß jedes Protoplasma im Blutplasma dasselbe bedeutet wie sie. Durch Schmidts Schüler Nauck wurde entschieden, daß Erythrocytenstroma von Rindern, Pferden, Hühnern sich im filtrierten Blutplasma genau so wie alle andern Zellarten und wie die Erythrocyten selbst verhält, während kristallisiertes Hämoglobin unwirksam war. Naunyn und Franken[1]) sahen nach Injektion lackfarbenen Blutes ausgedehnte Thrombosierungen, welche sie schließlich auch auf das Stroma der Erythrocyten zurückführten.

Über den Einfluß hämolysierten und nicht hämolysierten Blutes bei der Gerinnung orientiert folgender Versuch.

Aus gewaschenen Pferdeblutkörperchen wird eine 5%ige Lösung in destilliertem Wasser hergestellt, die dann auf 0,9% NaCl-Gehalt gebracht wird; andererseits wird eine ebensolche Aufschwemmung in 0,9%iger NaCl-Lösung hergestellt. Zu je 2 cm^3 Plasma wird tropfenweise gelöstes Blut oder Blutkörperchenaufschwemmung gefügt und durch NaCl-Lösung überall gleiches Volumen erzielt. Nach $^1/_2$stündigem Aufenthalte im Brutschranke wird die nötige $CaCl_2$-Menge

1) Bei Morawitz, Ergebnisse der Physiol. Bd. IV, S. 339.

zugefügt. Die Proben wurden, um Sedimentierung zu verhüten, öfters geschüttelt.

	Je zwei cm³ Plasma	Gerinnung nach $CaCl_2$-Zusatz nach		
		18′	20′	25′
gelöstes Blut	+ 2 Tropfen	0	+	++
	+ 4 »	0	+	++
	+ 8 »	0	+	++
	+ 12 »	0	+	++
	+ 16 »	0	+	++
	+ 20 »	0	+	++
Blut-aufschwemmung	+ 2 »	0	0	+
	+ 4 »	0	0	++?
	+ 8 »	0	0	+
	+ 12 »	0	0	+
	+ 16 »	0	0	+
	+ 20 »	0	⊕	+
		0	0	⊕

Wie ein Blick auf diese Tabelle zeigt, ist die Gerinnungsbeschleunigung, welche das Oxalatplasma durch hämolysiertes Blut erhält, beim Vergleiche mit der einfachen Blutkörperchenaufschwemmung mäßig deutlich, ein Ergebnis, das den Erwartungen nicht ganz entspricht. In der Blutkörperchenlösung war die Wirkung von mindestens zwei gerinnungsbeschleunigenden Substanzen zu erwarten: a) des Erythrocytenstromas, b) der Lipoide der Erythrocyten. Aus der Summation dieser beiden Substanzen, deren erste nach den Angaben der Literatur, deren zweite nach den Ergebnissen der eigenen Untersuchung gerinnungsbeschleunigend wirken dürfte, war ein viel deutlicherer Effekt zu erwarten, als es tatsächlich der Fall war. Es war daher geboten, Erythrocytenstroma und Erythrocytenlipoide gesondert zu untersuchen.

A. Versuche über die Wirkung lipoidarm gemachter Erythrocytenlösung.

20 cm³ einer 5%igen Lösung gewaschener Pferdeblutkörperchen werden mit Petroläther im Schacherlapparat extrahiert; der Petroläther wird nachher mittels eines Scheidetrichters abgesondert und der Rest desselben bei 32° im luftverdünnten Raume entfernt. Zu je 2 cm³ Oxalatpferdeplasma wird tropfenweise die durch Petrolätherextraktion lipoidarm gemachte Blutlösung zugesetzt; in

gleicher Weise erfolgt in einer zweiten Reihe Zusatz von gewöhnlichem homologen, nicht extrahiertem hämolysierten Blut; durch NaCl-Zufuhr wird allenthalben gleiches Volumen erzielt. Nach 1^h Aufenthalt im Brutschrank erfolgt die $CaCl_2$-Zufuhr.

	Nach $CaCl_2$-Zugabe		
	9′	13′	15′
2 cm³ Plasma + extrahiertes Blut 1 Tropfen	++	++	++
» » » + » » 2 »	++	++	++
» » » + » » 3 »	++	++	++
» » » + » » 4 »	++	++	++
2 cm³ Plasma + nichtextrahiertes Blut 1 Tropfen	0	⊕	+
» » » + » » 2 »	0	⊕	+
» » » + » » 3 »	0	+	+
» » » + » » 4 »	0	+	+

Es zeigte sich, daß sämtliche Proben mit Zusatz der extrahierten, also lipoidarmen Blutlösung nach 9 Min. maximal geronnen waren, während in den Vergleichsproben mit lipoidhältiger, d. h. nicht extrahierter Blutlösung nach 15 Min. erst klumpige und bewegliche Gerinnsel auftraten.

In mehreren in gleicher Weise angestellten Wiederholungen des Versuches zeigte sich das gleiche Verhalten.

	Nach $CaCl_2$-Zugabe
	10′
2 cm³ Plasma + 3 Tropfen extrahiertes Blut	++
» » » + 3 » nichtextrahiertes »	0

(Nach $^1/_2$stündigem Brutschrankaufenthalt erfolgte die $CaCl_2$-Zufuhr).

Es ergibt sich also, daß das an und für sich gerinnungsbeschleunigende, hämolysierte Blut durch Petroläther-Extraktion in seiner gerinnungsbeschleunigenden Wirkung gesteigert wird; es muß also im Petroläther-Extrakt der Erythrocyten eine gerinnungshemmende Substanz vorhanden sein.

B. Versuche über die Wirkung der Erythrocytenlipoide.

a) Eine 50%ige Lösung gewaschener Pferdeblutkörperchen wird im Schacherlapparate mit Petroläther extrahiert; der abgehobene Petroläther wird im CO_2-Strome verjagt, der Rest bei 33° C in luftverdünntem Raume zur Trockene gebracht. In der Schale bleibt ein deutlicher Bodensatz zurück, der mit 10 cm³ Plasma verrührt

wird, wobei durch Schütteln mit Glasperlen die Vermengung inniger zu gestalten versucht wird. Das Gemisch kam für 1^h in den Brutschrank, dann für 24^h in den Eiskasten. In gleicher Weise wurde ein Kontrollplasma behandelt.

	Nach $CaCl_2$-Zugabe				
	20′	60′	80′	85′	186′
Plasma + Extrakt	0	0	0	+	++
Kontrollplasma	++	++	++	++	++

b) Wiederholung des gleichen Versuches, nur wird nach vollzogener Extraktion der Petroläther auf dem Wasserbade verjagt. Der Rückstand wird mit Plasma in gleicher Weise wie beim ersten Versuche verrührt, das Gemisch ebenso wie das dazu verwendete Plasma als Kontrollplasma durch $^1/_4{}^h$ im Brutschrank digeriert. Extrakt + Plasma und Kontrollplasma kommen dann für 24^h in den Eisschrank.

	Nach $CaCl_2$-Zufuhr		
	20′	30′	45′
Plasma + Extrakt	0	0	⊕
Kontrollplasma	+	+	++

Der Petrolätherextrakt der Pferdeblutkörperchen enthält eine die Gerinnung des Oxalatpferdeplasmas hemmende Substanz; durch den Wegfall derselben gewinnt der aus Hämoglobin und dem Stroma bestehende wasserlösliche Anteil exquisit gerinnungsbeschleunigende Wirkung.

Unter den Substanzen, welche im Petrolätherextrakt der Erythrocyten enthalten sind, nimmt das Cholesterin einen größeren Prozentanteil ein. Es war nun geboten, das Cholesterin auf seine gerinnungshemmende Wirkung zu untersuchen, umsomehr als bei anderen biologischen Reaktionen ein gewisser Gegensatz zwischen dem Lecithin und Cholesterin besteht. Diesbezügliche Versuche stoßen auf die Schwierigkeit, daß das Cholesterin vollkommen im Wasser unlöslich ist. Das Cholesterin in Plasma aufzuschwemmen gelang nur schlecht; auch das Verfahren, welches Meyer und Ransom angewendet hatten, wobei die ätherische Cholesterinlösung dem Wasser zugesetzt wurde, — nach dem Verdampfen des Äthers erhält man das Cholesterin in feiner Verteilung —, gab beim Plasma keine befriedigenden

Erfolge. Citratplasma, das mit Cholesterin in der Achatschale verrieben wurde oder das mit einer Cholesterin-Petrolätherlösung versetzt worden war, ergab, wenn überhaupt, nur geringe Gerinnungsverzögerung (im Höchstbetrage von 1 Minute). Ein befriedigendes Ergebnis konnte ich bei einem in folgendem angeführten Versuche mit Oxalatplasma feststellen.

Ein normales Oxalatplasma und ein durch Petrolätherextraktion lipoidarm gemachtes Oxalatplasma wurde mit Cholesterin verrieben, dann 2 Stunden bei 0° gehalten, (entnommene Proben ergaben beim normalen Plasma keinen Unterschied in der Gerinnung, beim lipoidarmen Plasma überhaupt keine Gerinnung), und hierauf für 2 Stunden in den Brutschrank gestellt. Während lipoidarmes Plasma nach $CaCl_2$-Zugabe sowohl mit Cholesterin als auch ohne dieses flüssig blieb, zeigte normales Plasma mit Cholesterin gegenüber der Kontrolle eine deutliche Gerinnungsverzögerung.

	Nach $CaCl_2$-Zufuhr						
	10′	16′	18′	28′	33′	38′	43′
Cholesterinplasma	0	0	0	0	⊕	+	++?
Kontrollplasma	⊕	+	++?	++	++	++	++

In diesem Versuche zeigte sich eine deutliche gerinnungshemmende Wirkung des Cholesterins, das andererseits beim lipoidarmen Plasma nicht imstande war, den Fortfall der gerinnungsauslösenden Lezithine zu ersetzen.

Die Ungleichmäßigkeit der Versuchsresultate dürfte von der schlechten Löslichkeit des Cholesterins im Plasma herrühren, während die gute Löslichkeit des Erythrocytenextraktes im Plasma und damit die gerinnungshemmende Wirkung desselben durch andere, die Löslichkeit des Cholesterins begünstigende Lipoide bedingt sein dürfte. Immerhin will ich die Ansicht, daß die gerinnungshemmende Wirkung des Erythrocyten-Petrolätherextraktes durch Cholesterin bedingt sei, nur mit Reserve aussprechen. Es sei nur an die Möglichkeit erinnert, daß Fettsäuren durch Kalkbindung gerinnungshemmend wirken könnten.

Für die uns interessierende Fragestellung, ob der Wegfall der gerinnungsbefördernden Plasmalipoide durch eine vom Lecithin chemisch verschiedene Substanz ersetzt werden könne oder nicht, haben wir nun in der Erythrocytenlösung nach Entfernung der hemmenden Lipoide ein brauchbares Substrat gefunden. Das beigemengte Hämoglobin ist in bezug auf die Gerinnung als indifferent zu be-

trachten; als gerinnungsbeschleunigende Substanz kommt nur mehr das Stroma der Erythrocyten in Betracht.

Es wurde 1. durch Petrolätherextraktion lipoidarm und daher nicht gerinnendes Plasma und 2. durch Sedimentieren im Eisschrank und Dekantieren der gerinnungsauslösenden Substanzen verzögert gerinnendes Plasma untersucht; einerseits wurden Rinderhirnphosphatide in 2%iger wässeriger Aufschwemmung, andererseits mit Petroläther extrahierte 20%ige Blutkörperlösung verwendet; durch Zusatz von Wasser wurde überall gleiches Volumen erzielt.

Nach $^1/_2$stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde Kalk zugefügt.

I. Lipoidarmes Plasma mit Lipoidzusatz.

Lipoidarmes Plasma	Nach $CaCl_2$-Zufuhr		
	38′	42′	48ʰ
2 cm^3 + 0,2 cm^3 Wasser	0	0	0
» » + 0,05 » Lipoidlösung . .	⊕	+	++
» » + 0,10 » » . .	++	++	++
» » + 0,15 » » . .	++	++	++
» » + 0,20 » » . .	++	++	++

Lipoidarmes Plasma mit Blutlösungszusatz.

Lipoidarmes Plasma	Nach $CaCl_2$-Zufuhr		
	38′	42′	48ʰ
2 cm^3 + 0,2 cm^3 Wasser	0	0	0
» » + 0,05 » Blutlösung . . .	0	0	0
» » + 0,10 » » . . .	0	0	++
» » + 0,15 » » . . .	0	0	++
» » + 0,20 » » . . .	0	0	++

Während ein durch Petrolätherextraktion lipoidarm gemachtes Plasma auf Zusatz von Rinderhirnphosphatiden prompt gerinnt, ist dies nach Zusatz der Blutlösung nicht der Fall. Die zehnmal konzentriertere Blutlösung bewirkte erst nach 48 Stunden Gerinnungen in den Röhrchen und zwar auch da nur bei größerem Zusatz, wobei bereits eine Summation der Wirkungen sich geltend machen kann; sicher aber ist, daß eine Vertretung des Lezithin durch die Blutlösung nicht stattfindet.

II. Dekantiertes Plasma mit Lipoidzusatz.

Dekantiertes Plasma	Nach $CaCl_2$-Zufuhr		
	9′	13′	30′
2 cm³ + 0,2 cm³ Wasser	0	0	0
» » + 0,05 » Lipoidlösung . .	+	++	++
» » + 0,10 » » . . .	+	++	++
» » + 0,15 » » . . .	⊕	++	++
» » + 0,20 » » . . .	+	++	++

Dekantiertes Plasma mit Blutlösungszusatz.

Dekantiertes Plasma	Nach $CaCl_2$-Zufuhr		
	9′	13′	30′
2 cm³ + 0,2 cm³ Wasser	0	0	0
» » + 0,05 » Blutlösung . . .	0	0	0
» » + 0,10 » » . . .	0	0	0
» » + 0,15 » » . . .	0	0	0
» » + 0,20 » » . . .	0	0	0

Während eines Zeitraumes, der mehr als genügend war, um ein in seiner Gerinnungsfähigkeit durch Dekantieren stark reduziertes Plasma durch Hirnphosphatidzusatz zum Gerinnen zu bringen, blieb dasselbe Plasma nach zehnmal so großem Blutlösungszusatz ungeronnen.

Aus diesen Versuchen folgt, daß der Wegfall der Plasmalipoide nur durch lecithinartige Substanzen wett gemacht werden kann, daß andere gerinnungsbeschleunigende Substanzen, die vom Lezithin chemisch verschieden sind, dessen funktionelle Wirkung nicht übernehmen können, daß sie also nur als sekundär gerinnungsbeschleunigende Substanzen aufgefaßt werden können; mit anderen Worten, die gerinnungsauslösende Wirkung der Lecithine ist eine spezifische.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über die antitryptische Wirkung des Hühnereiweißes.

Von

Dr. **T. Sugimoto** (Tokio).

(Mit 6 Kurven im Text.)

Trotz zahlreicher Arbeiten über die Natur der antitryptischen Wirkungen der Eiweißkörper wurde die Frage nach dem Entstehen und der Natur des Antitrypsins nicht einheitlich beantwortet. Während eine große Zahl der Autoren das Antitrypsin als einen durch Immunisierungsvorgänge entstandenen Antikörper gegen das normalerweise im Blute oder in den Organen vorhandene Trypsin ansehen K. Meyer u. a.), vertreten andere Autoren auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Pick und Přibram, denen die Entfernung des Antitrypsins durch lipoidlösende Agentien aus dem Blutserum gelungen war, die Anschauung, daß das Antitrypsin kein Immunprodukt darstelle, sondern eine Lipoideiweißverbindung sei, die insbesondere reichlich bei Zellzerfallsprozessen, bei welchen größere Mengen von Lipoideiweißverbindungen frei werden (O. Schwarz), im Blutserum auftrete. Während nahezu alle bisherigen einschlägigen Untersuchungen am Blutserum angestellt worden waren, liegen über die antitryptische Wirkung anderer nativer Eiweißkörper keinerlei Erfahrungen vor und es war daher von Interesse, gerade solche Eiweißkörper zu verwenden, bei welchen die Einwirkung eines stattgefundenen Immunisierungsvorganges mit Wahrscheinlichkeit von vornherein abgelehnt werden konnte. Neben pflanzlichen Eiweißkörpern kam hier von tierischen Eiweißkörpern das Hühnereiweiß in Betracht, welches letztere ein ausgezeichnetes Material für das Studium nach der Natur des »Antitrypsins« bot.

I. Methodik.

Die Hühnereiweißlösungen wurden stets frisch aus Eiern bereitet, indem nach Entfernung des Eidotters und nach Zerschneiden der Eihäute mit der Schere das Hühnereiweiß durch Gaze filtriert und die konzen-

trierte Lösung mit dem dreifachen Volumen 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt worden war; diese Lösung wurde stets als Stammlösung für die weiteren Verdünnungen verwendet. Zur Bestimmung des antitryptischen Index benutzte ich die Fuld-Großsche Kaseinmethode; als Trypsinpräparat diente hierbei das Pankreatin »Rhenania«; die Trypsinlösungen wurden vor jedem Versuche in bezug auf ihren Verdauungstiter frisch eingestellt. Die mit den Kasein-Trypsin-Hühnereiweißlösungen beschickten Röhrchen blieben zwei Stunden im Brutschrank, worauf die Ablesung der Versuchsresultate erfolgte; als Kontrollösungen dienten 1. die Hühnereiweißlösung mit NaCl (C_1); 2. eine Lösung von Hühnereiweiß, Kasein und NaCl ohne Trypsin (C_2).

II. Versuche.

a) Die trypsinhemmende Wirkung des nativen Hühnereiweißes.

Hühnereiweißlösungen wurden in mit 0,9%iger NaCl-Lösung hergestellten Verdünnungen mit der Kasein- und Trypsinlösung, die nach der Vorschrift der Fuld-Großschen Methode bereitet war, derart gemischt, daß die Mischung 2 ccm Kaseinlösung, 0,5 cmm der betreffenden Hühnereiweißlösung und in steigenden Mengen 0,1 bis 0,6 ccm der vorher austitrierten Trypsinlösung enthielt; das Volum der Mischung wurde in allen Proben mit 0,9%iger NaCl-Lösung auf 3,1 ccm gebracht. Die Versuchsresultate gehen aus nachfolgender Tabelle hervor, wobei C_1 und C_2 die Resultate mit den vorher beschriebenen Kontrollösungen ohne Trypsinlösung nach Essigsäurefällung darstellen.

Tabelle I[1]).

	Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Verdünnung des Hühnereiweißes	1/10	++	++	++	++	++	++	++	++
	1/20	++	++	++	++	++	++	++	++
	1/50	++	++	++	+	+	+	+	++
	1/70	++	++	++	+	+	+	+	++
	1/100	++	++	++	+	+	+	+	++
	1/150	++	++	+	+	+	+	+	++
	1/200	++	++	+	+	+	+	+	++
	1/300	++	++	+	+	+	+	+	++

1) ++ bedeutet Ausfällung, d. h. die Lösung blieb unverdaut. + bedeutet Trübung, d. h. die Lösung wurde nur unvollständig verdaut. — bedeutet die Lösung blieb klar, war daher völlig verdaut.

Fortsetzung von Tabelle I.

	Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Verdünnung des Hühnereiweißes	1/400	++	++	+	+	—	—	—	++
	1/500	+	+	—	—	—	—	—	++
	1/700	+	+	—	—	—	—	—	++
	1/800	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/900	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/1000	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/2000	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/3000	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/4000	+	—	—	—	—	—	—	++
	1/5000	—	—	—	—	—	—	—	++

Man ersieht, daß die Hühnereiweißlösung selbst in einer Verdünnung von 1:4000 noch die durchaus prompte Verdauungswirkung von 0,1 ccm der Trypsinlösung zu hemmen vermag und daß sogar die Hühnereiweißverdünnungen von 1:700 und 1:400 die Verdauung der stärkeren Trypsindosen von 0,2 und 0,4 ccm aufheben können; erst bei einer Verdünnung des Hühnerserums von 1:5000 scheint die Hemmungskraft völlig aufgehoben zu sein.

Um festzustellen, welcher Eiweißfraktion die hemmende Wirkung anhaftet, wurde die Eiereiweißlösung mittelst gesättigter Ammonsulfatfällung in die Globulin- und Albuminfraktion zerlegt, wobei die Globuline durch Fällung mit gleichem Volumen gesättigter Salzlösung, die Albumine durch Salzsättigung mit fein gepulvertem Ammonsulfat bei mehrstündigem Aufenthalt im Brutschrank abgeschieden worden waren; jede der beiden Fraktionen wurde durch wiederholte Fällung gereinigt, zwischen Filtrierpapier von der anhaftenden Salzlösung durch sorgfältiges Abpressen befreit und in der der Ausgangslösung entsprechenden Menge 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst; die Prüfung der tryptischen Hemmungswirkung fand in der gleichen Weise wie früher statt, wobei als Kontrollen die Globulin- und Albuminlösungen mit (C_2) und ohne (C_1) Kaseinlösung verwendet worden waren. Die folgenden Tabellen geben die erhaltenen Ergebnisse wieder.

Tabelle II.

Antitryptische Wirkung der Globulinlösung.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Globulin	++	++	++	++	++	++	—	++
Gl/5	++	++	++	++	++	++	—	++
Gl/10	++	++	++	++	++	++	—	++
Gl/20	++	++	++	+	+	+	—	++
Gl/50	++	++	+	+	+	±	—	++
Gl/70	++	+	+	+	+	—	—	++
Gl/100	+	±	±	±	±	—	—	++
Gl/300	±	±	—	—	—	—	—	++
Gl/400	±	±?	—	—	—	—	—	++
Gl/500	±	—	—	—	—	—	—	++
Gl/600	±?	—	—	—	—	—	—	++
Gl/700	—	—	—	—	—	—	—	++

Tabelle III.

Antitryptische Wirkung der Albuminlösung.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Albumin	++	++	++	++	++	++	—	++
Alb./5	++	++	±	—	—	—	—	++
Alb./10	+	±	—	—	—	—	—	++
Alb./20	±	±	—	—	—	—	—	++
Alb./30	—	—	—	—	—	—	—	++

Während der Hühnereiweiß-Albuminlösung nur eine sehr geringe, bereits bei der 20- und 30fachen Verdünnung verschwindende, antitryptische Kraft innewohnt, erweist sich die Globulinlösung noch in einer Verdünnung von 1:500 wirksam; sie scheint die hauptsächliche Trägerin des »Antitrypsins« im Hühnereiweiß zu sein. Die Ausfällung des trypsinhemmenden Körpers mit der Globulinfraktion des Hühnereiweißes hat Analogien mit den Beobachtungen anderer Autoren an dem Serumantitrypsin bestimmter Tierarten: so fanden Landsteiner und Gläßner das Antitrypsin des Pferdeserums eben-

falls in der Globulinfraktion. Bei anderen Tierarten scheint dagegen die Albuminfraktion die Trägerin der antitryptischen Wirkung zu sein, worauf die Beobachtung von K. Meyer über das Kaninchenserumantitrypsin hinweist; nach E. Freund ist übrigens auch im Pferde- und Rinderserum die Albuminfraktion diejenige, an welcher das »Antitrypsin« hängt, ebenso nach Hedin, Boekelman und Kämmerer.

Bemerkenswert bleibt, daß bei der Zerlegung des Hühnereiweißes in die einzelnen Eiweißbestandteile durch das Aussalzungsverfahren von dem ursprünglichen hohen Antitrypsingehalt des Hühnereiweißes ein relativ großer Bruchteil nicht mehr in den beiden Fraktionen aufgefunden werden kann, so daß es den Anschein hat, als ob durch die Trennung der beiden Eiweißfraktionen voneinander auch eine Änderung der nur dem Gesamtkomplex zukommenden antitryptischen Eigenschaften erfolgt wäre, zumal für eine Schädigung des Antitrypsins durch das so schonende Aussalzungsverfahren mit Ammonsulfat keinerlei Anhaltspunkte vorhanden sind.

b) Über das Verhalten des Eiereiweiß-Antitrypsins zu lipoidlösenden Agentien.

Um zu vergleichen, ob sich das Eiereiweiß-Antitrypsin den lipoidlösenden Agentien gegenüber analog verhält, wie das Serumantitrypsin wurde das antitryptisch wirkende Eiereiweiß-Globulin der Einwirkung verschiedener Fettlösungsmittel ausgesetzt. Die Versuche wurden derart angestellt, daß die Globulinlösung, in einzelnen Fällen auch Eiereiweiß, mit dem betreffenden Extraktionsmittel zu gleichen Teilen versetzt, im Schütteltrichter gründlich geschüttelt und bis zu völliger Schichttrennung absetzen gelassen wurde. Die Verwendung der Globulinlösung hatte gegenüber der Eiereiweißlösung den Vorteil, daß bei der Schüttelextraktion keine Emulsionsbildung eintrat, während die Extraktion des Eiereiweißes sowohl im Extraktionsapparat als auch im Schütteltrichter mitunter durch Emulsionsbildung und die dadurch unvermeidlichen Verluste gestört war. Zur Kontrolle wurden stets die gleichen Globulin- bzw. Eiereiweißlösungen ohne Zusatz des Extraktionsmittels geschüttelt, um eventuell die durch »Schüttel-Inaktivierung« entstandenen Verluste an Antitrypsin auszuschalten. Als Extraktionsmittel wurden verwendet Äther, Essigäther, Petroläther, Benzol und Benzin. Die Prüfung der auf diese Weise extrahierten Globulinlösungen ergab folgende, aus den Tabellen und Kurven ersichtliche Resultate:

Tabelle IV.

Globulin ohne Äther behandelt.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/0	++	++	++	++	++	++	—	++
Gl/10	++	++	++	+	+	+	—	++
Gl/20	++	++	++	+	+	±	—	++
Gl/50	++	+	+	±	±	±	—	++
Gl/70	++	+	±	±	±	—	—	++
Gl/100	+	±	±	±	—	—	—	++
Gl/200	+	±	±	±	—	—	—	++

Tabelle V.

Globulin mit Äther behandelt.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/0	+	+	+	+	+	+	—	++
Gl/10	+	±	±	±	—	—	—	++
Gl/20	+	±	—	—	—	—	—	++
Gl/50	+	±	—	—	—	—	—	++
Gl/70	±	±?	—	—	—	—	—	++
Gl/100	±?	±?	—	—	—	—	—	++
Gl/200	—	—	—	—	—	—	—	++
Gl/300	—	—	—	—	—	—	—	++

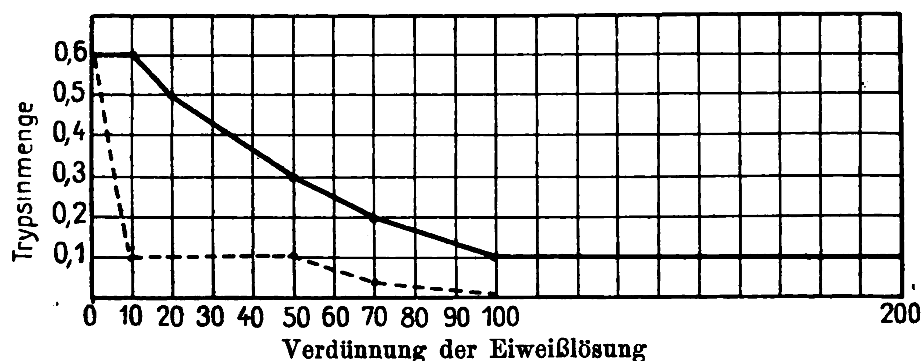


Fig. 1[1]).

1) In den Figuren bezeichnet die ausgezogene Linie die antitryptische Wirkung der in Tabelle IV verzeichneten, nicht extrahierten Globulinlösung, die gestrichelte Linie die Antitrypsinwirkung derselben Globulinlösung nach Extraktion mit dem entsprechenden Fettlösungsmittel.

Tabelle VI.

Mit Benzol behandeltes Globulin.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/10	+	+	+	+	+	+	—	++
Gl/20	+	+	+	±	±	±	—	++
Gl/50	+	+	±	±	—?	—?	—	++
Gl/70	+	±	—?	—?	—	—	—	++
Gl/100	±	±?	—?	—	—	—	—	++
Gl/200	±?	—?	—	—	—	—	—	++

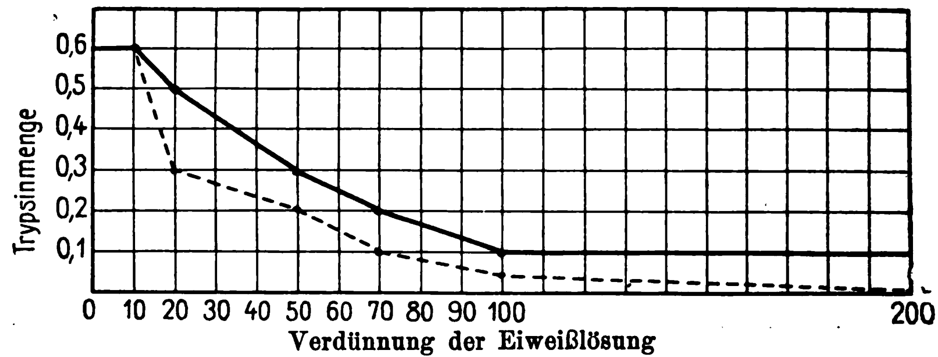


Fig. 2.

Tabelle VII.

Globulin mit Essigäther behandelt.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/10	+	+	+	+	±	—	—	++
Gl/20	+	+	+	±	—	—	—	++
Gl/50	+	±	—	—	—	—	—	++
Gl/70	±	±?	—	—	—	—	—	++
Gl/100	±	—	—	—	—	—	—	++
Gl/200	±?	—	—	—	—	—	—	++

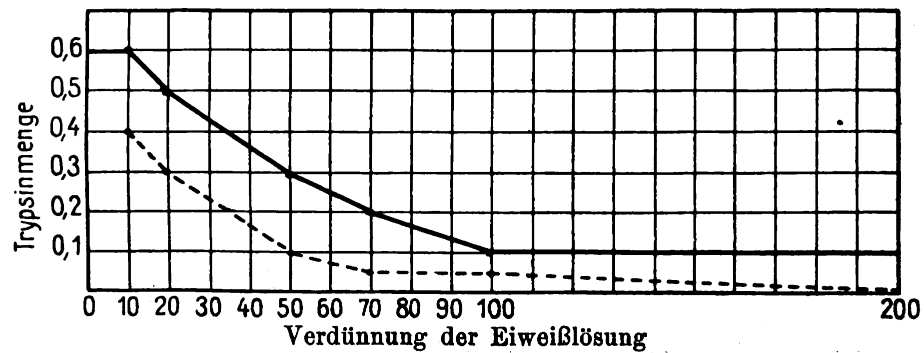


Fig. 3.

Tabelle VIII.

Globulin mit Benzin behandelt.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/10	+	+	+	+	+	+	—	++
Gl/20	+	+	+	±	±	±	—	++
Gl/50	+	+	±	±	±	—	—	++
Gl/70	+	±	±	±	—	—	—	++
Gl/100	+	±	±	—	—	—	—	++
Gl/200	+	±	±	—	—	—	—	++

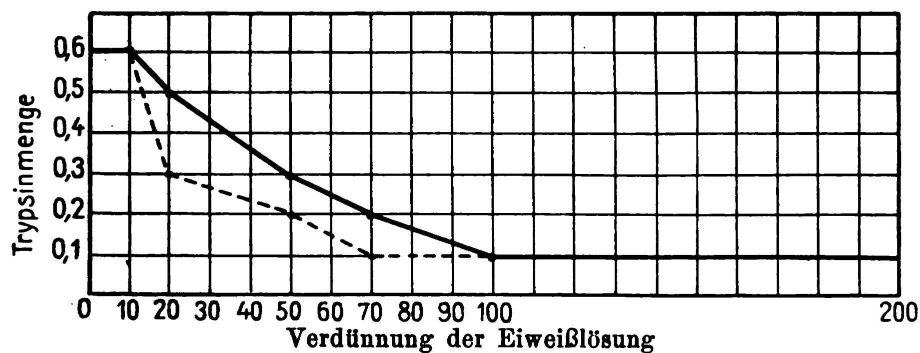


Fig. 4.

Tabelle IX.

Globulin mit Petroläther behandelt.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_1	C_2
Gl/10	+	+	±	±	±	—	—	++
Gl/20	+	±	±	±	—	—	—	++
Gl/50	±	±	±	—	—	—	—	++
Gl/70	±?	—	—	—	—	—	—	++
Gl/100	—	—	—	—	—	—	—	++
Gl/200	—	—	—	—	—	—	—	++

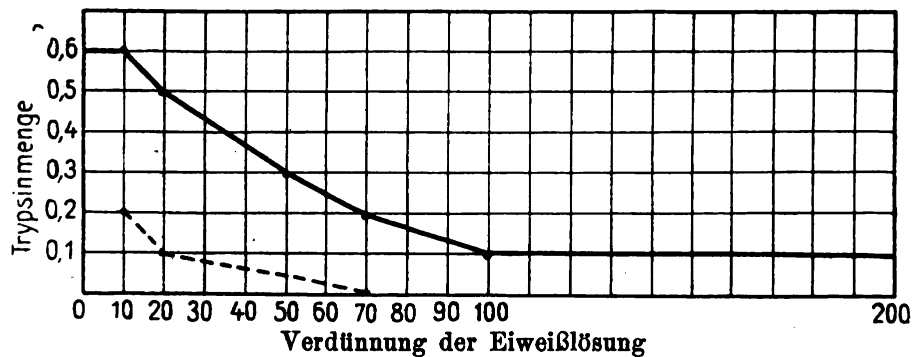


Fig. 5.

Tabelle X.

Eiereiweiß mit Petroläther behandelt.

Trypsin		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_2
Unverdünnt. Eiereiweiß		++	++	++	++	++	++	++
Eiereiweiß-Verdünnungen	1/10	++	++	++	++	++	++	++
	1/20	++	++	++	+	+	+	++
	1/50	+	+	+	+	±	±	++
	1/70	+	+	±	±?	—	—	++
	1/100	+	±	±	±	—	—	++
	1/200	+	±	±	—?	—	—	++
	1/300	±	±	—?	—	—	—	++
	1/400	±	—?	—	—	—	—	++
	1/500	—?	—?	—	—	—	—	++
	1/600	—	—	—	—	—	—	++
	1/700	—	—	—	—	—	—	++

Alle diese Extraktionsversuche zeigen übereinstimmend, daß durch Behandlung mit den fettlösenden Agentien eine erhebliche Abschwächung der Hemmungskraft des Eiereiweißes und seines Globulinanteiles eintritt und daß sich somit das »Antitrypsin« des Eiereiweißes den Extraktionsmitteln gegenüber analog dem Serumantitrypsin verhält. Hierbei ist die Extraktion mit Petroläther und Äthyläther die wirksamste, hierauf folgt jene mit Essigäther; die Behandlung mit Benzol und mit Benzin hatte einen relativ geringen Effekt. Besonders deutlich tritt der Einfluß der Extraktion in dem in der Tabelle X verzeichneten Versuche hervor, in welchem Eiereiweiß mit Petroläther extrahiert worden war, wobei die Hemmungskraft des Eiweißes, welche bei dem unvorbehandelten Eiweiß noch in 300facher Verdünnung auch die stärkste Trypsindosis unwirksam machen konnte, kaum in der 50fachen Verdünnung die ursprüngliche Stärke erreicht, so daß infolge der Extraktion eine Abnahme um mehr als das sechsfache erfolgte. Bedenkt man, daß die Extraktion der Eiweißsubstanzen auf dem eingeschlagenen, die Eiweiß-Kolloide vor Denaturierung möglichst schonenden Wege zweifellos keine vollständige war, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß bei einer intensiveren Fettextraktion, welche jedoch kaum ohne Veränderung der Eiweißkörper durchzuführen ist, noch ein erheblich größerer Verlust an der trypsinhemmenden Substanz eingetreten wäre. Die Möglichkeit, durch die angewandten Fettextraktionsmittel

aus dem Eiereiweiß die trypsinhemmende Wirkung zu entfernen, läßt mit Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß an der Trypsinhemmung lipoidartige Substanzen des Eiereiweißes beteiligt sind, sei es, daß sie selbst die Ursache der Hemmungswirkung sind oder, was wahrscheinlicher ist, in Verbindung mit den Eiereiweiß-Kolloiden die Schutzwirkung erst entfalten.

Da die Behandlung der Eiweißkörper mit den angewandten Extraktionsmitteln immerhin den Einwand zuläßt, daß eine Zerstörung des Antitrypsins nur durch Veränderung der Eiweiß-Kolloide eintrat, wurde der Versuch noch unternommen, durch Ausschüttelung des Eiereiweißes mit Olivenöl, welches, ohne Eiweiß-Kolloide zu schädigen, Lipoide aufzunehmen vermag, die tryptische Hemmungskraft des Eiereiweißes zu beeinflussen. Wie aus den angeführten Versuchsprotokollen hervorgeht, genügte schon ein zirka 5—10 Minuten langes Schütteln, um eine, wenn auch nicht bedeutende, so immerhin merkliche Abnahme des »Eiereiweiß-Antitrypsins« herbeizuführen.

Tabelle XI.

Natives Eiereiweiß.

	Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_2
	unverdünnt	++	++	++	++	++	++	++
Eier-eiweiß-verdünng.	1/10	++	++	++	++	++	++	++
	1/20	++	++	++	++	++	+	++
	1/50	++	++	++	+	+	±	++

Tabelle XII.

Das mit Olivenöl behandelte Eiereiweiß.

Trypsin	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	C_2
unverdünnt	++	++	++	++	++	+	++
1/10	++	++	++	++	+	+	++
1/20	++	++	++	+	+	±	++
1/50	++	++	++	±	±	±	++

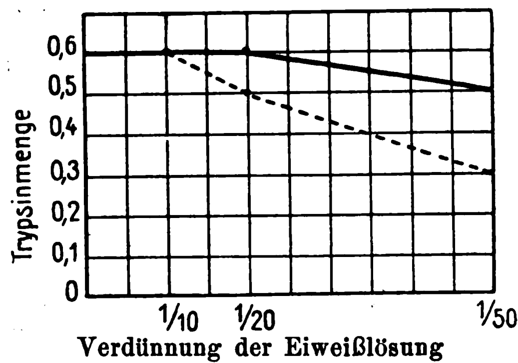


Fig. 6.

——— NativES Eiereiweiß,

·········· Das mit Olivenöl behandelte Eiereiweiß.

c) Versuche über Verstärkung des Eiereiweiß-Antitrypsins durch Lipoide.

Der Nachweis, daß der verdauungshemmende Körper tatsächlich den Lipoiden angehört, konnte nur dadurch gelingen, daß entweder die aus dem Eiweiß extrahierten Fettsubstanzen oder andere lipoidartige Körper das seiner Hemmungskraft beraubte Eiweiß wieder zu seiner früheren Antitrypsinwirkung befähigen oder daß derartige Fettkörper an sich die tryptische Verdauung zu hemmen vermögen. Zu diesem Behufe wurde durch Fällung des Eiereiweißes mit dem fünffachen Volumen 95%igen Alkohols, Eindampfen des Alkoholextraktes zur Trockne und Aufschwemmung des Trockenrückstandes in physiologischer Kochsalzlösung ein lipoidhaltiges Extrakt gewonnen, welches sowohl für sich als auch in Gemengen mit dem durch Petroläther extrahierten Eiereiweiß auf seine antitryptische Wirkung geprüft ward; ähnliche Versuche wurden mit Ovolezithin, ferner mit den aus Gehirn und Rinderleber dargestellten Lipoiden angestellt. Alle die zahlreichen Versuche dieser Art, welche in vielfacher Weise in bezug auf die Einwirkungszeit, Konzentration und Reihenfolge der aufeinander einwirkenden Lösungen variiert worden waren und von deren detaillierter Wiedergabe hier abgesehen werden möge, führten zu dem Ergebnis, daß es unter den gegebenen Bedingungen nicht gelingt, durch künstliche Gemische von Lipoiden und Eiereiweiß eine deutliche Verstärkung der antitryptischen Fähigkeiten des Eiweißes herbeizuführen und daß auch der Lipoidzusatz an sich eine nur unbedeutende Hemmung der Verdauungskraft des Trypsins hervorbringt. (Siehe nachfolgende Tabelle XIII, in welcher C die Trypsin-Caseinkontrolle ohne Lipoidzusatz darstellt.)

Tabelle XIII.

Trypsin	Ovolezithin		Gehirnlipoide		Leberlipoide		C
	0,005	0,01	0,005	0,01	0,005	0,01	
0,1	±	±	±	±	±	±	—
0,2	—	±	±?	±	±	±	—
0,3	—	—	—	—	—	—	—
0,4	—	—	—	—	—	—	—
0,5	—	—	—	—	—	—	—
0,6	—	—	—	—	—	—	—

Wenn es also auf dem eingeschlagenen Wege auch nicht gelungen ist, antitryptische Wirkungen wieder herzustellen, so dürfte dennoch die Annahme nicht unwahrscheinlich sein, daß in der Verbindung der lipoiden Kolloide mit den Eiweiß-Kolloiden die wesentlichste Ursache der Hemmungswirkung des nativen Eiereiweißes gegenüber dem tryptischen Ferment zu suchen ist. Diese Verbindung wird durch die lipoidlösenden Agentien gesprengt; daß es vorläufig noch nicht gelungen ist, sie aus den Bruchstücken wieder herzustellen, mag zum Teil auch daran liegen, daß beide Komponenten, sowohl Lipoid-Kolloide, wie Eiweiß-Kolloide, durch die angewandten Agentien Veränderungen erfahren, welche die Wiederherstellung der ursprünglichen Verbindung behindern. Wissen wir doch durch die Untersuchungen Hedins und seines Schülers Jahnson-Blohm, daß gerade die Hemmungsphänomene der Enzymwirkungen sogar schon durch die Gegenwart verschiedenartiger kolloider Substanzen, wie Saponin, Cholestearin und selbst mit Salzsäure behandeltes Eierklar, leicht gestört werden können, indem das Ferment aus seiner Verbindung mit dem Hemmungskörper durch das Kolloid in Freiheit gesetzt wird.

III. Zusammenfassung.

1. Natives Hühnereiereiweiß besitzt eine intensive antitryptische Wirkung, welche, an der Kaseinverdauung gemessen, erst bei einer Verdünnung von 1:5000 schwindet.

2. Dieselbe ist hauptsächlich an die Globulinfraktion gebunden, während der Albuminfraktion nur eine geringe Hemmungswirkung zukommt.

3. Die Hemmungswirkung des Eiereiweißes, wie auch des Globulins läßt sich durch Extraktion mit Äther, Petroläther, Essigäther, Benzol und Benzin bedeutend abschwächen, wobei Petroläther und

Äthyläther die stärkste, Essigäther eine etwas schwächere, und Benzol und Benzin die schwächste Abnahme der Hemmung herbeiführen; auch Ausschütteln mit Olivenöl schwächt die Trypsinhemmung des Eiereiweißes.

4. Zusatz der aus dem Eiereiweiß hergestellten Lipoide, sowie von Ovolezithin, Gehirn- und Leberlipoiden zu dem mit Petroläther extrahierten Eiereiweiß konnte die Hemmungswirkung des Eiereiweißes nicht wesentlich verstärken; auch die Lipoide allein übten in den angewandten Konzentrationen auf die tryptische Kaseinverdauung eine nur geringe Hemmungswirkung aus.

Literatur.

1. W. A. Boekelmann, zit. nach Maly Bd. 41, 1912, S. 1233. — 1a. E. Freund, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 18, 1913, S. 730. — 2. S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 82, S. 175, 1912. — 3. G. Jahnson-Blohm, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 82, S. 178, 1912. — 3a. H. Kämmerer, Deutsches Arch. f. klin. Mediz. Bd. 103, S. 341. — 4. Landsteiner, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 31, S. 784. — 5. Kurt Meyer, Über Antibakterienproteasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 280, 1911; Fol. serol. Bd. 7, S. 471. — 6. Pick und Přibram, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung 2. Bd., S. 85, 1908. — 7. O. Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22, S. 1151 u. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 46, S. 2139.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus.

Von

Dr. **T. Sugimoto.**

(Mit 14 Kurven im Text.)

In der Literatur finden sich verhältnismäßig spärliche Untersuchungen der Uterusbewegungen [Dale (1), Cushny (2), Kehrer (8)]. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich (4) zeigten, daß Pituitrin den Uterus insbesondere gravider oder laktierender Kaninchen erregt und ihn für Reizung der sympathischen Uterusnerven erregbarer macht. Guggenheim (5) verglich die Wirkung des Pituglandols (Hoffmann & La Roche) auf den Uterus von Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten mit jener des β-Oxyphenyläthylamins (Tyramin).

Die Resultate der letztgenannten Autoren stimmen darin überein, daß wirksame Hypophysenpräparate den Uterus stark erregen. Ob dies im Sinne einer Erregung sympathischer oder parasympathischer (autonomer) Innervation geschieht, erscheint jedoch noch nicht aufgeklärt. Darum schien eine weitere pharmakologische Analyse wünschenswert. Zu diesem Zwecke benutzte ich die von Magnus (10) und Kehrer (8) verwendete Methode, welche darin besteht, daß die Bewegungen frisch isolierter, überlebender Darm- oder Uterusstückchen in Ringerscher Lösung bei O_2-Zufuhr längere Zeit beobachtet und graphisch registriert werden.

Es gelangten folgende Substanzen zur Untersuchung: Pituglandol Hoffmann-La Roche (Infundibularteil der Hypophyse), einige Male auch Pituitrin (Parke, Davis & Co.), ferner Adrenalin, Pilokarpin, Atropin, Nikotin, Natrium oxalicum, Calciumchlorid, Barium-

chlorid, Tyramin, Histamin. Es wurden sowohl nichtgravide Meerschweinchenuteri als auch solche in den verschiedensten Stadien der Gravidität verwendet.

Die Wirkung des oxalsauren Natriums.

Zu 10 ccm Ringerscher Lösung, in welcher sich ein überlebendes Uterusstück eines schwachträchtigen Meerschweinchens befand, wurde 0,01 ccm Pituglandol zugesetzt. Es folgte eine starke Kontraktion mit Tonussteigerung, der nach einigen Minuten mehr oder weniger rhythmischer Bewegung regelmäßige Pendelbewegungen folgten.

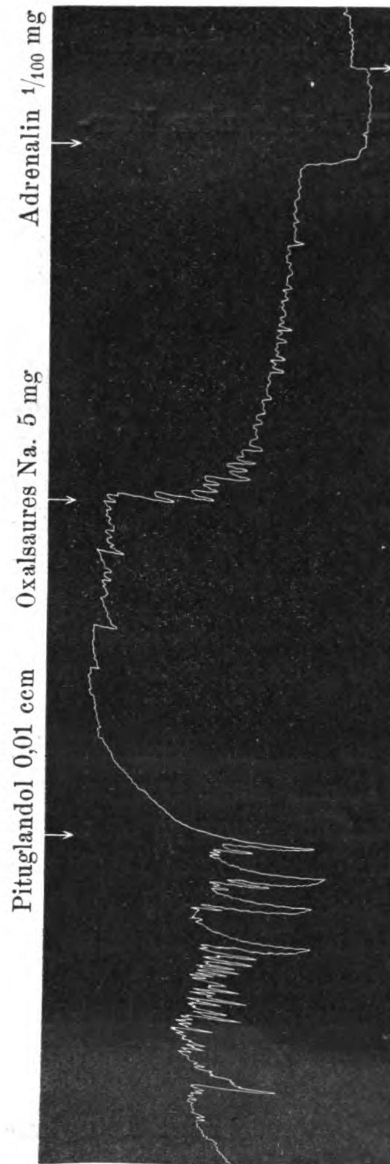


Fig. 1. Meerschweinchenuterus in den ersten Stadien der Gravidität.

Die Tonussteigerung wurde beträchtlich vermindert durch Zusatz von 5 mg oxalsaurem Natrium. Späterer Zusatz von $^1/_{100}$ mg Adrenalin erzeugte noch bedeutenderen Tonusfall und Aufhören der Pendelbewegungen (Fig. 1).

Auch in anderen Versuchen konnte die gleiche Veränderung der durch Pituglandol beeinflußten Uterusbewegungen durch Zusatz von oxalsaurem Natrium und Adrenalin nachgewiesen werden.

Oxalsaures Natrium wirkt demnach tonusvermindernd auf den isolierten Meerschweinchenuterus und veranlaßt Verkleinerung der Exkursionen seiner Pendelbewegungen. Zusatz einer äquivalenten Menge von Kalziumchlorid hebt diese Oxalatwirkung auf, der Uterus zeigt wieder deutliche Kontraktionen mit ausgeprägter Tonussteigerung.

In einem anderen Versuche verhielt sich die Oxalatwirkung anders. Die Bewegungen, die nach Zusatz von 1 mg Natriumoxalat regelmäßig und rhythmisch waren, verkleinerten sich nach weiterem Zusatze von Oxalat. Schließlich resultierte ein dauernder Verkürzungszustand des unbeweglichen Uterus.

Zusatz von 5 mg $CaCl_2$ zu derselben Lösung rief wieder rhythmische Bewegungen hervor (Fig. 2).

Fröhlich und Chiari (6) haben an Pupille und Harnblase der Katze Erregbarkeitserhöhung der Endigungen des vegetativen Nervensystems nach vorsichtiger Kalkentziehung durch Na. oxalicum festgestellt. Die Steigerung oder Senkung des Uterustonus durch Oxalat kann im Einklange mit den Versuchen der genannten Autoren im

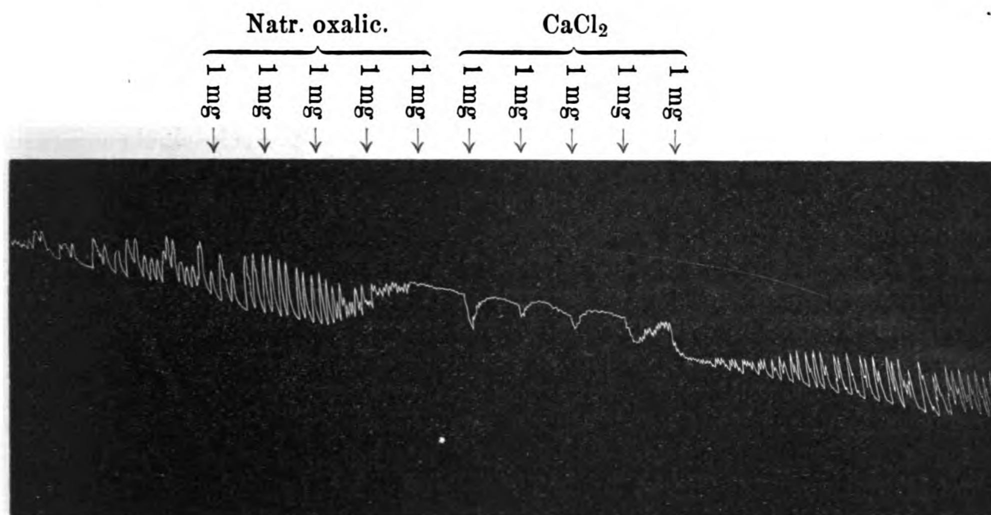


Fig. 2. Hochgravider Meerschweinchenuterus.

folgenden ihre Erklärung finden: wird das Organ durch Oxalat nur wenig entkalkt, so scheinen die autonomen Nervenendigungen erregt, bzw. erregbarer zu werden; dagegen werden sie bei totaler Entkalkung völlig unerregbar, wodurch Hemmung des Uterus verursacht wird. Daraus können zwei verschiedene Änderungen der spontanen Uterusbewegungen resultieren und auf Grund dieser Annahme könnte es verständlich werden, daß die Erregbarkeit des isolierten Uterus je nach dem Entkalkungsgrade verschieden ist und daß durch Kalziumchlorid unter Umständen die veränderte Erregbarkeit wieder normal werden kann.

Die Wirkung des Adrenalins.

Die Adrenalinwirkung auf den überlebenden Meerschweinchenuterus besteht nach meinen Beobachtungen sowohl beim trächtigen als auch beim nichtträchtigen Organe in einer Hemmung seiner Spontanbewegungen in ganz gleicher Weise, wie auf den Katzendarm (Magnus) und auf den Kaninchen- und Hundedarm (Kreß). Selbst eine sehr geringe Konzentration ($^1/_{1000}$ mg in 10 ccm Ringerscher Flüssigkeit) bewirkt

völligen Stillstand der Pendelbewegungen und $^1/_{200}$ mg hat maximale Erschlaffung zur Folge, die einige Zeit anhält, worauf allmählich die Uterusbewegungen wieder auf dem alten Tonusniveau oder bei geringerem Tonus einzusetzen beginnen. Auch nach vorhergängiger Einwirkung von Atropin, Pilokarpin, Pituglandol, oxalsaurem Natrium, Strophanthin und Histamin tritt deutliche Adrenalinhemmung auf.

Dale (1), Langley und Anderson (7), Cushny (2) sahen hemmende Adrenalinwirkung nur auf nichtgravide Uteri, auf gravide jedoch erregende. Für diese Differenz der Beobachtungen ist eine Erklärung nur schwer zu geben. Adler (3) hat in seinen Versuchen an nichtträchtigen Meerschweinchenuteris und solchen in den ersten Graviditätsstadien stets hemmende Adrenalinwirkung feststellen können, was mit den Resultaten meiner Versuche in Übereinstimmung steht. Im Gegensatz hierzu hat aber E. Kehrer (8) in seiner Versuchsreihe am isolierten trächtigen Meerschweinchenuterus gefunden, daß Adrenalin Kontraktion des Uterus bewirke. Eine Erklärung, ob und aus welchem Grunde die Reaktion des Uterus bei ein- und derselben Tierart in verschiedener Weise erfolgen kann, wird durch die Befunde Cushnys nahegelegt, der konstatierte, daß die gedehnten Uterusfasern gravider Tiere allen erregenden Einflüssen leichter zugänglich sind, als die nichtgraviden. Die Uterusform ändert sich mit dem Fortschreiten der Gravidität, so daß man z. B. in frühen Stadien der Gravidität schon makroskopisch beim Meerschweinchenuterus ein, zwei oder mehrere deutliche Ausbuchtungen an den Nidationsstellen, später im Zustande der vorgeschrittenen Trächtigkeit starke allgemeine Ausdehnung und Erweichung des Uterus beobachten kann. Ich habe daher für meine Versuche möglichst eine Spitze des Uterushorns gewählt, deren Muskelfasern relativ gleichmäßig gedehnt sind.

Es wäre unverständlich, wenn der Uterus der gleichen Tierart einmal auf Adrenalin mit Hemmung, wie L. Adler (3) und ich konstatierten, in anderen Untersuchungsreihen (E. Kehrer) (8) aber umgekehrt mit Erregung reagieren würde. Mit Rücksicht auf die Konstanz meiner Befunde an etwa 60 Tieren muß die Möglichkeit eines Beobachtungsfehlers von Seiten Kehrers in Betracht gezogen werden, falls nicht zirkumskripte Anteile des Uterus (etwa der Zervixteil) anders als die Uterushörner reagieren würden.

Intravenös injiziertes Adrenalin bringt den Meerschweinchenuterus in situ zur Kontraktion, während das gleiche isolierte Organ bei Adrenalinzusatz erschlafft. Adrenalin erzeugt aber Ischämie des Uterus durch Konstriktion seiner mittleren und kleinen Arterien, wodurch offenbar der Uterus erregt und eine Tonussteigerung hervorgerufen wird. In diesem Falle ist wahrscheinlich die Tonussteigerung nur eine indirekte Wirkung des Adrenalins, wie auch Cushny nach Aortenunterbindung eine Erregung der Uterusbewegungen bei Katzen eintreten sah.

Adrenalin und Pituglandol.

Eine deutliche, wenn auch vorübergehende hemmende Wirkung des Adrenalins ($^1/_{500}$—$^1/_{200}$ mg) kann man selbst nach vorhergängiger Pituglandolerregung des Uterus beobachten; erst nach dem Abklingen der hemmen-

den Adrenalinwirkung treten dann neuerdings Pendelbewegungen auf (Fig. 3).

Daraus ergibt sich, daß die Pituglandolwirkung durch Adrenalin nicht stark beeinflußt wird. Dagegen erfährt die hemmende Wirkung des Adrenalins durch Pituglandol eine merkliche Verminderung; auch so kommt die Interferenz zwischen den Wirkungen des Adrenalins und Pituglandols auf den isolierten Uterus zur Geltung.

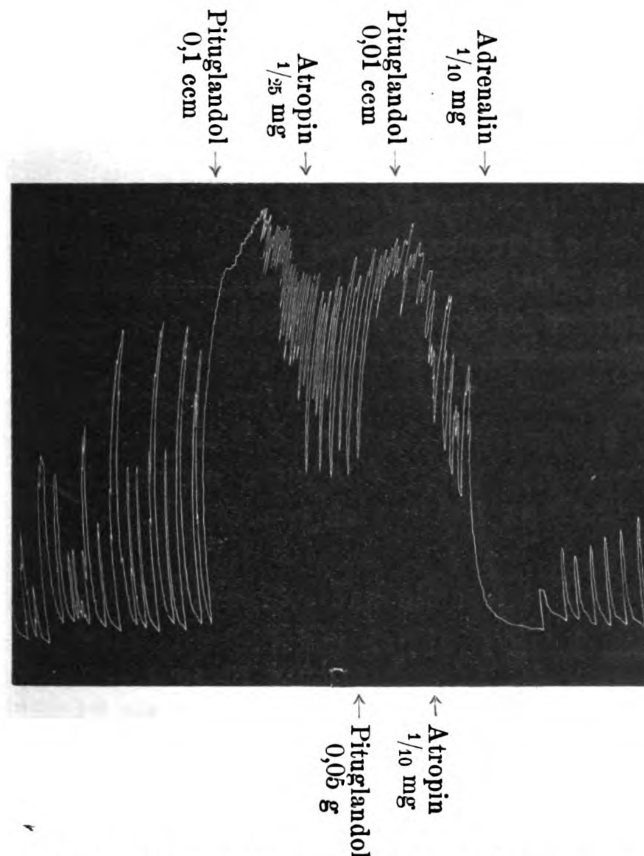


Fig. 3. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

Adrenalin entfaltet eine ausgesprochene Hemmungswirkung auch nach Erregung des Uterus durch Pilokarpin, Strophanthin, Histamin, Atropin.

Das Verhalten des Pituglandols auf den isolierten Uterus scheint ähnlich dem des Pilokarpins zu sein, doch ist die Pituglandolwirkung in bezug auf die erregende Komponente viel stärker als die des Pilokarpins. Es kann als bekannt vorausgesetzt werden, daß das Pilokarpin zu den Giften gehört, welche die Endigungen des parasympathischen (autonomen) Nervensystems erregen. Auch Pituglandol wirkt nie hemmend auf den isolierten Uterus, wie dies

Bayer und Peter (9) bei ihren Versuchen mit Pituitrin und Hypophysenextrakt am Kaninchendarm konstatierten, sondern es wirkt stets erregend. Bei meinen Versuchen an Meerschweinchenuteris war niemals eine hemmende Pituglandolwirkung festzustellen, auch nicht bei Anwendung der verschiedensten Dosen.

Will man die erregende Wirkung des Pituglandols analysieren, so ist es notwendig, zwei Momente in Betracht zu ziehen: 1. daß das Pituglandol auf das fördernde autonome Nervensystem erregend und 2. auf das sympathische inhibitorische Element lähmend einwirken könnte.

Letzteres ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich, da die unveränderte erschlaffende Wirkung des Adrenalins auch nach vorhergegangener Pituglandolwirkung beweist, daß Pituglandol keine Lähmung der sympathischen Nervenendigungen erzeugt hat. Es erscheint mir daher berechtigt, den Angriffspunkt des Pituglandols in den Endigungen der fördernden parasympathischen (autonomen) Nervenendigungen des Meerschweinchenuterus zu suchen.

Der durch Pituglandol erzeugte Uterustonus wird jedoch nicht durch kleine, sondern nur durch ansehnliche Atropinmengen vernichtet, während eine durch Pilokarpin erzeugte Erregung schon durch eine kleine Atropinmenge zu hemmen ist.

Histamin und Adrenalin.

Vor kurzem haben Fröhlich und Pick (15) beim Katzenuterus in situ eine Hemmung der Adrenalinwirkung durch vorausgegangene intravenöse Histamininjektionen festgestellt. Ich habe am trächtigen isolierten Meerschweinchenuterus das Verhalten des Uterus nach Histaminvergiftung untersucht. Der normale überlebende Uterus zeigt schon nach einem minimalen Quantum Histamin ($^1/_{20}$ mg in 60 ccm Ringerscher Flüssigkeit) starke tetanusartige Kontraktion. Adrenalin ($^1/_{100}$ mg) brachte Tonusfall hervor, worauf nach einigen Minuten wieder Zunahme des Tonus mit kleinen rhythmischen Bewegungen einsetzte (Fig. 4, 5).

Atropin.

Sowohl die erregende, wie die nachfolgende lähmende Wirkung des Atropins auf den Darm von Katzen, Hunden und Kaninchen ist durch Magnus und Kreß (10, 11) bereits genau erforscht worden. Nach einer mittleren Dosis (1 mg auf 10 ccm Flüssigkeit) Atropin betrachtete ich starke Tonuszunahme des Uterus, welche einige Minuten lang andauerte, während durch weiteren Zusatz von 10 mg Atropin weder Tonus-Zu- noch Abnahme zu erreichen war. Durch nachfolgende große Atropinmengen (25 mg) konnte aber eine bedeutende erregende Wirkung erzielt werden. Diese starke Erregung konnte durch Adrenalin, das hintereinander in

Dosen von $^1/_5$ und 1 mg zur Lösung zugesetzt wurde, nur wenig abgegeschwächt werden: die rhythmischen Bewegungen verkleinerten sich, eine komplette Hemmung und Ruhigstellung aber trat nicht ein.

Nach einer noch höheren Dosis Atropin (50 mg) war eine mäßige Tonussteigerung und wiederholte Pendelbewegungen unter ziemlich deut-

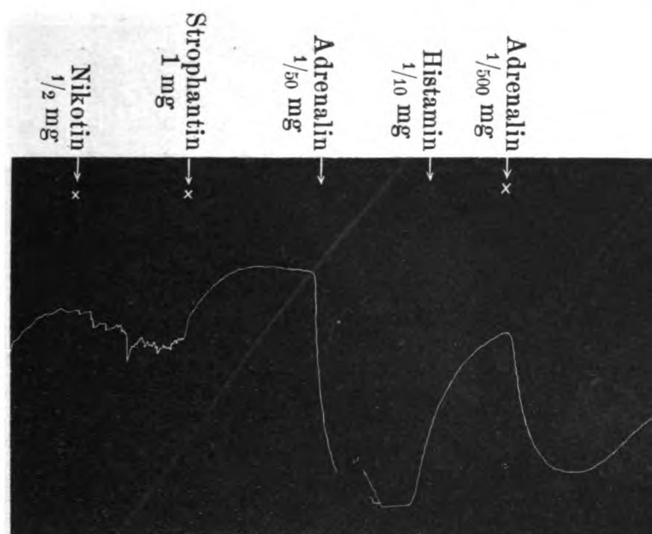


Fig. 4. Nichtgravider Meerschweinchenuterus.

licher Regulierung, jedoch keine Erschlaffung und auch kein Stillstand nachzuweisen.

E. Kehrer fand das gleiche Resultat bei seinen Versuchen, in denen die enorme Menge von 466 mg Atropin in 250 ccm Ringerscher Lösung

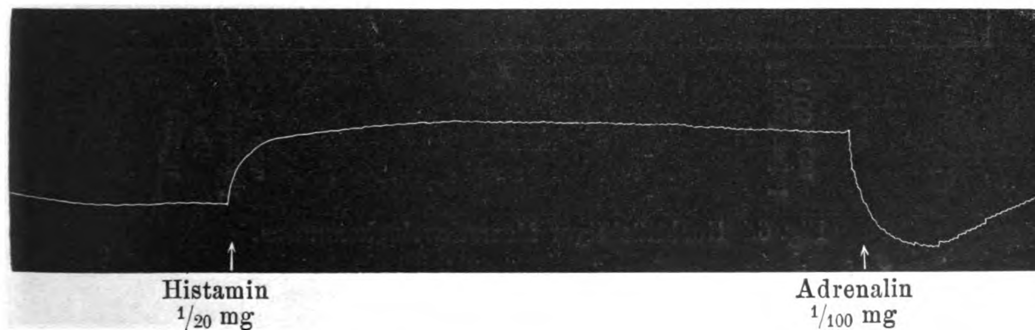


Fig. 5. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

noch keine vollständige Lähmung des Präparates hervorzurufen imstande war. Der unvergiftete normale Uterus ist demnach recht wenig empfindlich gegen Atropin.

Atropin vermag aber die Pituglandolkontraktur des Uterus aufzuheben, wenngleich nicht ganz so prompt wie Pilokarpin. Daß die

Adrenalinhemmung von dieser Tonusverminderung durch Atropin verschieden ist, geht aus Fig. 7 hervor. In diesem Versuche erzeugte Adrenalin ($^1/_5$ mg) einen scharfen Knick in der absinkenden Pituglandol-Atropin-Kurve, was auf eine aktive Verlängerung der Muskelelemente durch sympathische Erregung hinzudeuten scheint.

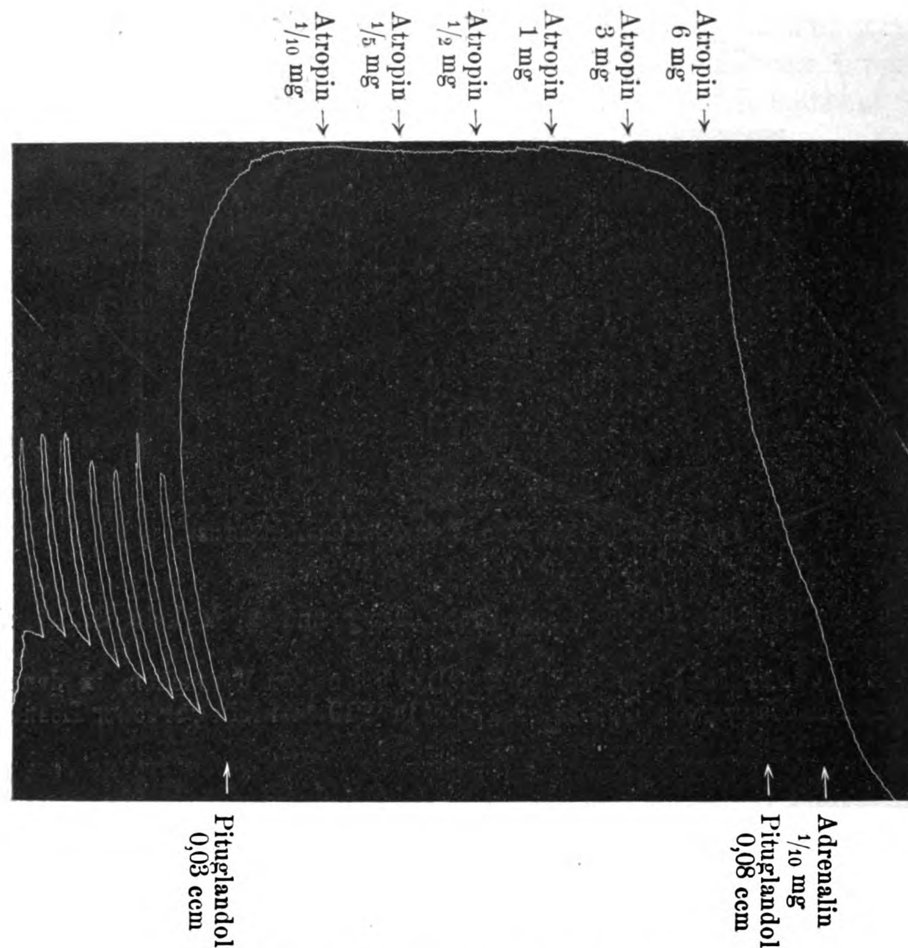


Fig. 6. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

Strophanthin.

Strophanthin erregt den isolierten Katzendarm (Magnus) (10) und den isolierten Kaninchendarm (Kreß) (11). Analog wirkt es auf den Meerschweinchenuterus (Fig. 4). Auf drei hochträchtige Uteri übte 1 mg in 10 ccm Ringerscher Flüssigkeit eine stark erregende Wirkung aus.

In einem Versuche zeigte sich nach Anwendung von 0,01 ccm und dann 0,05 ccm Pituglandol Tonuszunahme, sodann war durch eine kleine

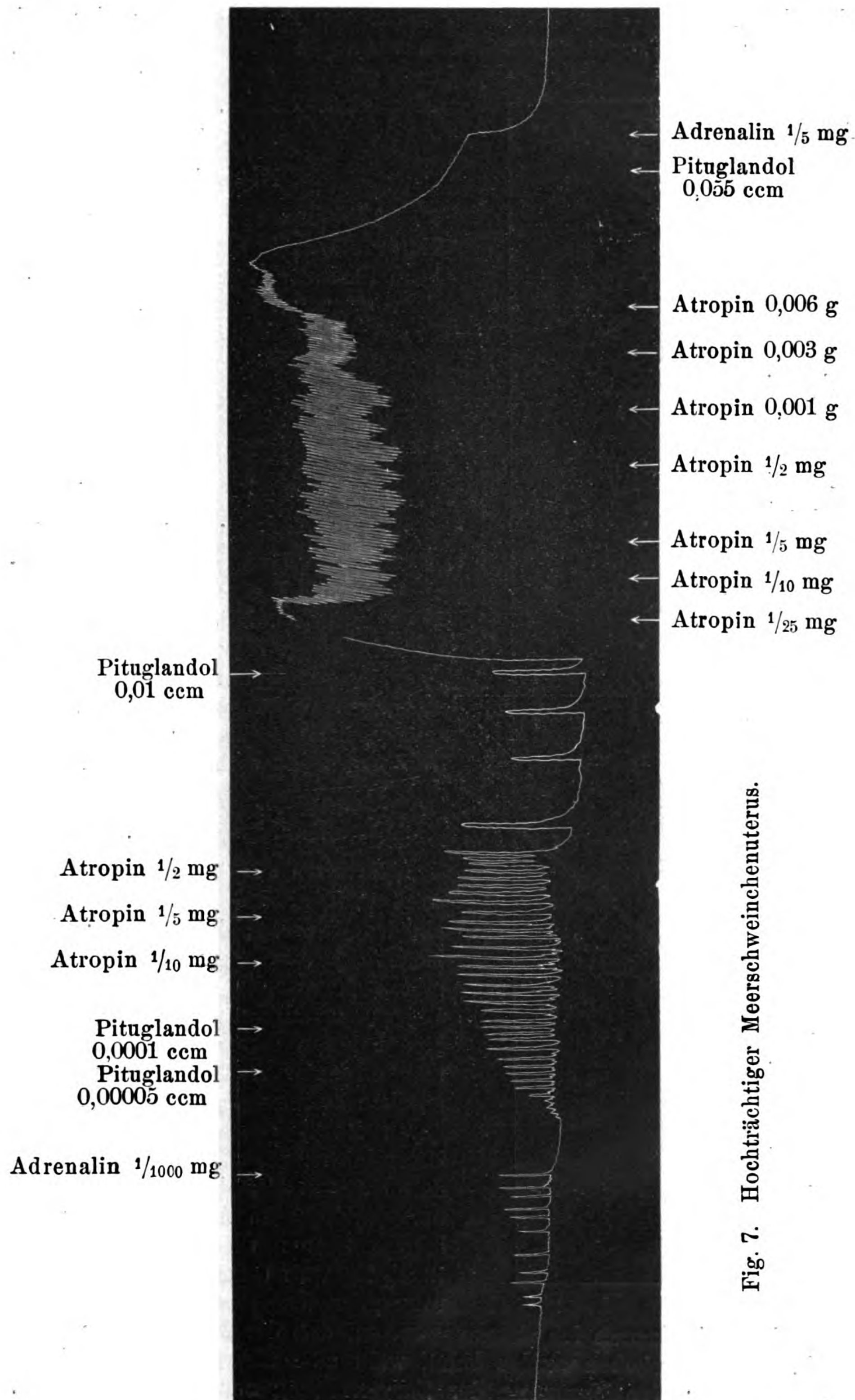


Fig. 7. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

Adrenalinmenge ($^1/_{500}$ mg) deutliche Erschlaffung zu konstatieren, der nach Einwirkung von 4 mg Strophanthin ausgeprägte Tonussteigerung folgte. Größere Mengen als 4 mg in 10 ccm Flüssigkeit lähmen.

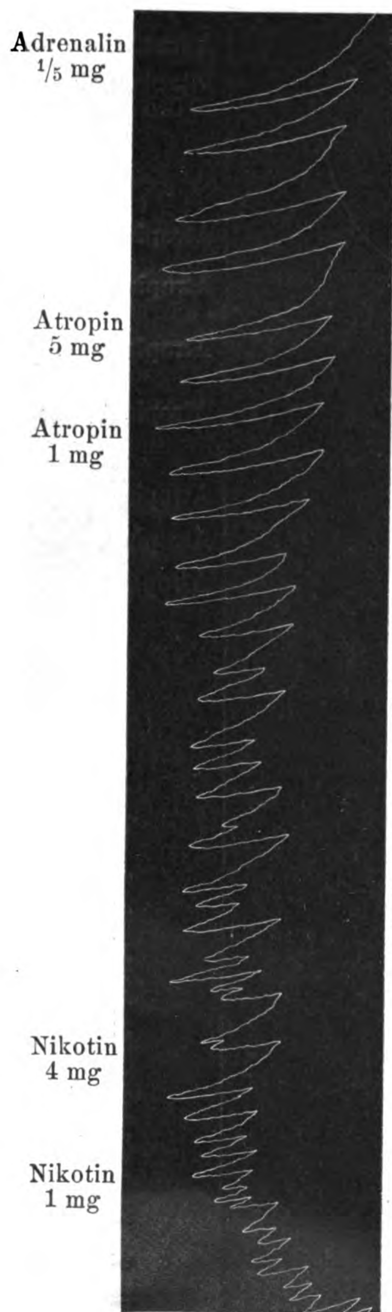


Fig. 8. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

Nikotin.

Nikotin wirkt auf den trächtigen Katzenuterus in situ sofort erregend, beim nichtträchtigen zuerst hemmend, dann erregend (Langley, Cushny). In meinen Versuchen an fünf graviden Meerschweinchen war selbst durch größere Nikotinmengen kaum eine, bei kleinen Mengen bis zu 4 mg in 10 ccm Flüssigkeit aber überhaupt keine Wirkung zu konstatieren (Fig. 8, 9).

In situ wird jedoch der gravide Meerschweinchenuterus durch intravenöse Injektion von Nikotin stark erregt, wahrscheinlich durch Erregung motorischer parasympathischer Ganglien, während am isolierten Organ solche perifer gelegene Ganglienzellen mit parasympathischer (autonomer) Wirkung nicht vorhanden sind.

Bariumchlorid.

Es kann als bekannt vorausgesetzt werden, daß Bariumchlorid als ein heftig erregendes Gift für glatte Muskelfasern gilt; diese Wirkung läßt sich sowohl am Darm als am Uterus nachweisen. Eine geringe Menge $BaCl_2$ erzeugt maximale Kontraktion unter Aufhebung der rhythmischen Bewegungen. Diese Erregung durch $BaCl_2$ kommt auch an einem Uterushorn zustande, welches auf andere Mittel nicht mehr reagiert. Selbst der durch große Atropinmengen gelähmte Uterus wird durch weiteren $BaCl_2$-Zusatz zu starker Tonussteigerung gebracht.

Andererseits konnte ich aber nachweisen, daß die Barytreaktion durch Atropin nicht aufgehoben werden kann, während merkwürdigerweise Adrenalin regelmäßig eine Hemmung der Baryterregung zu erzeugen vermag.

Ich konnte in Versuchen an sechs Meerschweinchenuteris feststellen, daß Adrenalin auch eine maximale $BaCl_2$-Kontraktur stets hemmt (Fig. 10, 11, 12). Dieses Versuchsergebnis steht im Gegensatz zu den Resultaten von Magnus (10) am Katzendarm, sowie von

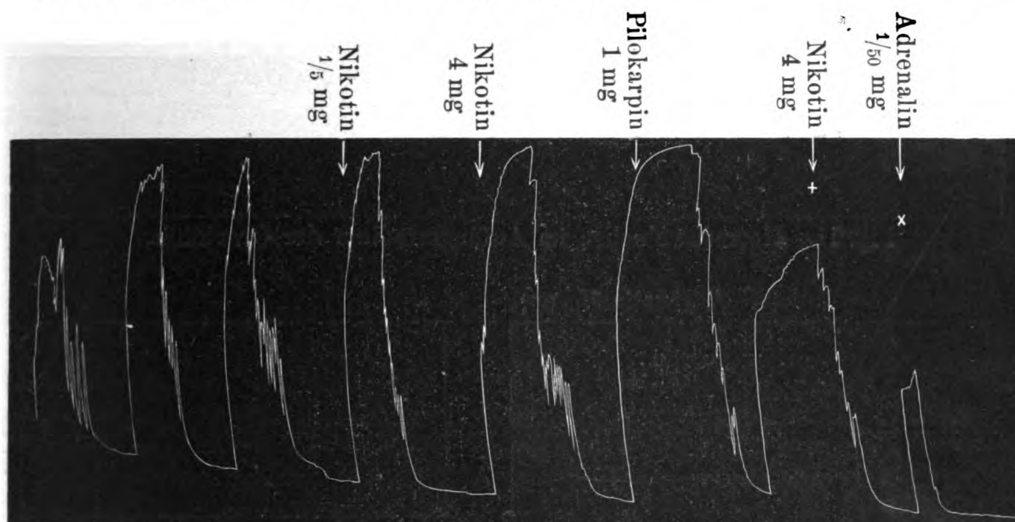


Fig. 9. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

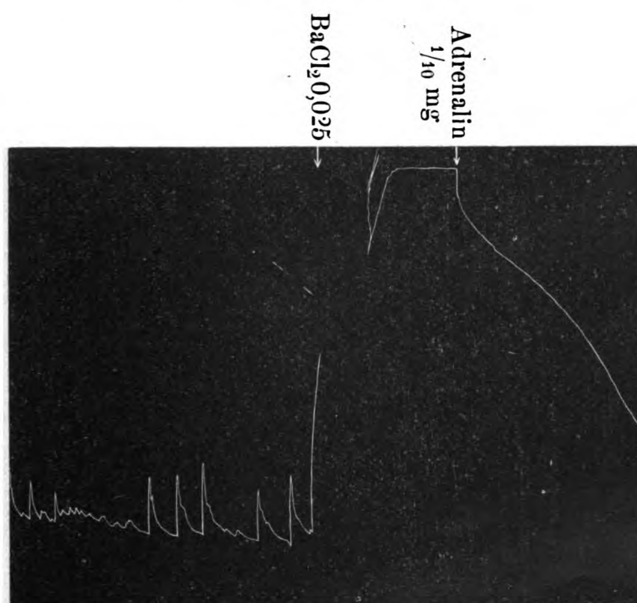


Fig. 10. Meerschweinchenuterus im mittleren Stadium der Gravidität.

Kreß (11) am Kaninchendarm, wo Adrenalin nach $BaCl_2$ nur ganz geringe oder gar keine Wirkung hervorzurufen vermochte.

Wahrscheinlich erstreckt sich die hemmende Wirkung des Adrenalins nicht nur auf die nervösen sympathischen Endapparate, sondern auch auf bestimmte Anteile der Muskelsubstanz.

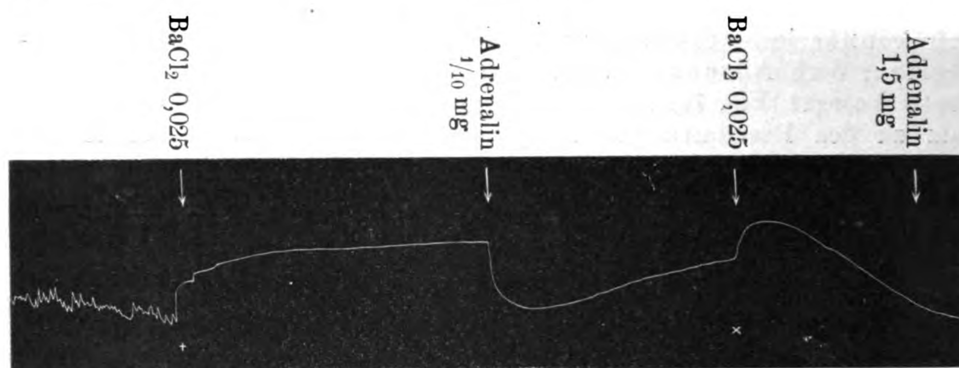


Fig. 11. Meerschweinchen im Anfangsstadium der Gravidität.

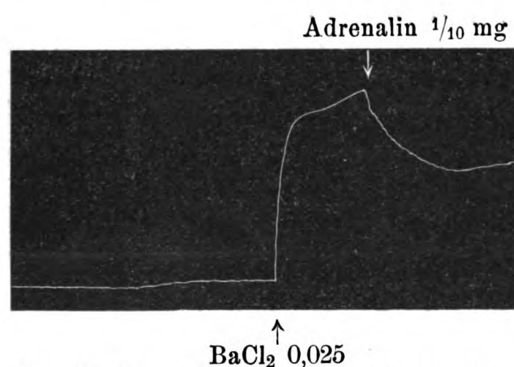


Fig. 12. Hochträchtiger Meerschweinchenuterus.

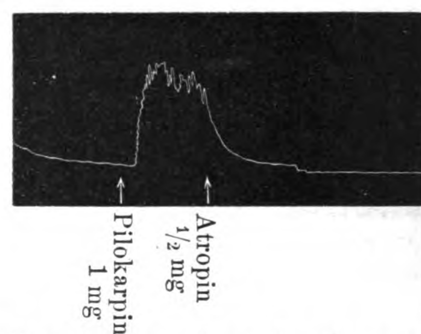


Fig. 13. Meerschweinchenuterus im Anfangsstadium der Gravidität.

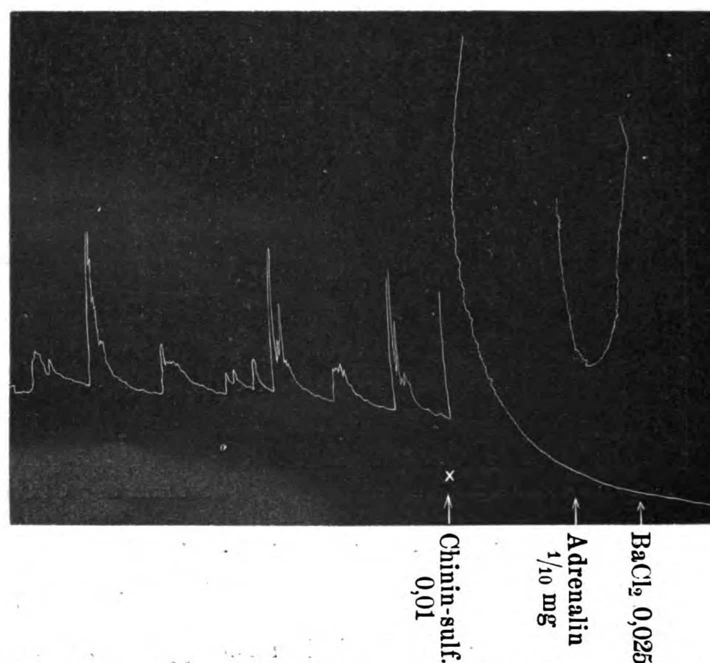


Fig. 14. Meerschweinchenuterus im Anfangsstadium der Gravidität.

Pilokarpin.

Dieses parasympathische (autonome) Gift erregt den isolierten Meerschweinchenuterus. Schon kleine Atropinmengen heben diese Kontraktur auf (Fig. 13). Aber auch Adrenalin hemmt die Pilokarpintonussteigerung in gleicher Weise, wie dies soeben für das Bariumchlorid angegeben worden ist.

Chinin.

Bächer (12), Mauer (13), Courtzer (14) haben die erregende Wirkung des Chinins auf die Uterusbewegungen studiert; Chinin fand auch als wehenbeförderndes Mittel Anwendung in der Geburtshilfe.

Nach Cushny und Kehrer erzeugen schon kleine Mengen von Chininum hydrochloricum starke Kontraktionen des virginalen Katzenuterus. Auch am graviden Meerschweinchenuterus ließ sich dieser Nachweis erbringen. Nach Einwirkung größerer Dosen (0,01 in 10 ccm Flüssigkeit) zeigte der Uterus maximalen Tetanus, der aber bald nachließ und völliger Erschlaffung Platz machte. Adrenalin brachte aber selbst in Mengen von 1 mg keine weitere Erschlaffung mehr hervor. Auch 0,02 $BaCl_2$ waren dann nicht mehr imstande, eine Tonussteigerung hervorzurufen (Fig. 14).

Das Resultat meiner Versuche ist, daß eine größere Chinindosis tetanische Uteruskontraktion bewirkt; diese wird dann von einem plötzlichen Tonussturze gefolgt, der Ausdruck einer Lähmung ist.

Zusammenfassung.

Der isolierte Meerschweinchenuterus verhält sich den untersuchten Giften gegenüber wie der isolierte Darm.

1. Pituglandol erregt in kleineren oder größeren Dosen den Meerschweinchenuterus.

2. Oxalsaures Natrium ruft — wahrscheinlich je nach der Höhe des Entkalkungsgrades — Erniedrigung des Tonus und Verminderung der Pendelbewegungen oder Erregung mit Tonussteigerung und Vergrößerung der rhythmischen Spontanbewegungen hervor.

3. Kalziumchlorid bedingt Tonussteigerung am entkalkten Organ.

4. Strophanthin wirkt in kleinen Dosen erregend, in größeren Dosen erzeugt es allmählichen Tonusfall und Stillstand der Bewegungen.

5. Nikotin wirkt auf den isolierten Meerschweinchenuterus nicht merklich, während es in situ dieses Organ zu mächtiger Kontraktion bringt.

6. Pilokarpin kontrahiert. Diese Kontraktion kann schon durch kleine Atropinmengen aufgehoben werden.

7. Chinin erzeugt selbst in kleinen Dosen zunächst starke Kontraktion mit sofortiger Tonusabnahme und Lähmung.

8. Adrenalin hemmt den isolierten Meerschweinchenuterus. Unter Aufhören der rhythmischen Spontanbewegungen tritt maximale Verlängerung seiner Muskelelemente ein. Diese maximale Erschlaffung kommt auch zustande, nachdem das Organ durch Bariumchlorid in tetanische Kontraktur versetzt worden ist.

9. Histamin erzeugt Kontraktur bei Aufhören der Spontanbewegungen.

10. Atropin verstärkt in kleinen Dosen die Uterusbewegungen. Selbst durch große Dosen ist eine Lähmung nicht zu erzielen. Durch Pituglandol oder Pilokarpin erzeugte Tonussteigerung kann aber leicht durch Atropin rückgängig gemacht werden.

Literatur.

1. Dale, The Journ. of Physiol. Vol. 34, 1906. — 2. Cushny, The Journ. of Physiol. Vol. 35, 1906/07. — 3. Adler, Monatsschr. f. Gynäkologie 1912. — 4. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27 und Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 63, 1910. — 5. Guggenheim, Therapeut. Monatshefte XXVI. Jahrg., Nov. 1912. — 6. Chiari und Fröhlich, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 64, 1911. — 7. Langley u. Anderson, The Journ. of Physiol. Vol. XIX, 1895. — 8. Kehrer, Arch. f. Gynäkologie Bd. 81. — 9. Bayer und Peter, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 64, 1911. — 10. Magnus, Pflügers Arch. Bd. 108, 1905. — 11. Kreß, Pflügers Arch. Bd. 109, 1905. — 12. Bücher, Deutsch. med. Wochenschr. 1905, S. 417. — 13. Mauer, Deutsch. med. Wochenschr. 1907, S. 173. — 14. Courtzer, Arch. f. Gynäkologie 1907, Bd. 82. — 15. A. Fröhlich und E. P. Pick, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 71, 1912.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge.

Von

George Baehr (New-York) und **Ernst P. Pick.**

Durch Arbeiten der letzten Jahre wurde die Aufmerksamkeit intensiver auf das Verhalten der Bronchialmuskulatur gegenüber verschiedenen Giften gelenkt. Obwohl bereits 1892 Einthoven mittelst eines Wassermanometers Beobachtungen an der Bronchialmuskulatur angestellt hatte, waren es insbesondere die Arbeiten von Dixon und Brodie, welche durch ähnliche, mit Hilfe der Lungenonkometrie unternommene Untersuchungen den Anstoß zu weiteren Studien gegeben haben. Aus den Erfahrungen über die Erzeugung anaphylaktischer Shockzustände hat sich ergeben, daß die Lungen verschiedener Tierarten eine differente Empfindlichkeit aufweisen und daß gerade die Meerschweinchenlungen am kräftigsten reagieren (Auer und Lewis); in jüngster Zeit konnte Dale zeigen, daß sogar an überlebenden Meerschweinchenlungen der anaphylaktische Bronchialkrampf erzeugt werden kann. Es schien uns daher zweckmäßig, die so hoch empfindliche Meerschweinchenlunge zum Studium von Fragen heranzuziehen, welche durch die bisherigen Untersuchungen an den minder empfindlichen Hunden und Katzen nicht in eindeutiger Weise beantwortet werden konnten. Zu diesem Zwecke bedienten wir uns überlebender Meerschweinchenlungen, an denen wir Wirkungen der angewandten Gifte unbeeinflußt vom Gehirn und Rückenmark, sowie von anderen Organen (Nebennieren) mittelst einfacher Durchspülungsmethode zu studieren hofften; ein solches Präparat mußte in hervorragendem Maße auch geeignet sein, den Angriffspunkt verschiedener Gifte, sowie die Abhängigkeit des Zustandes der Lunge (Lungenstarre) von dem Verhalten der Blutgefäße fest-

zustellen. Es ist von vornherein klar, daß Untersuchungen an überlebenden Organen gewisse Nachteile gegenüber solchen am lebenden Tiere besitzen, zumal der für den Reaktionsablauf wichtige Kontakt mit den normalen Gewebsflüssigkeiten fehlt; indes war, wie sich aus unseren Versuchen ergibt, für unser Problem dieser Umstand kaum von Bedeutung. Unser Präparat hat den großen Vorteil, in beliebiger Reihenfolge und unabhängig von Herz- und allgemeinen Gefäßwirkungen die in Frage kommenden Agentien in gewünschter Konzentration auf die Lungen einwirken zu lassen, wobei die erzielten Veränderungen in grob sichtbarer Weise zu verfolgen waren; andererseits hatte die Untersuchung an der intakten, hochempfindlichen Meerschweinchenlunge mit ihrem Kreislauf selbstverständlichen Vorzug gegenüber Beobachtungen, die unter weniger natürlichen Bedingungen an ausgeschnittenen Bronchialmuskelstreifen des Rindes (Trendelenburg) angestellt worden sind.

Methodik.

Meerschweinchen im Gewichte von 250—300 g erwiesen sich für unsere Versuche besser geeignet als schwerere Tiere, da an den kleineren Lungen die Veränderungen viel rascher und deutlicher sich abspielen. Die Tiere wurden in leichter Äthernarkose tracheotomiert und mittelst des Meyerschen Atmungsapparates rhythmisch geatmet, so daß Frequenz und Größe des Inspiriums konstant blieb; das Exspirium dagegen erfolgte spontan und blieb abhängig von der jeweiligen Elastizität der Lunge. Nach Entfernung des Sternums wurde die Art. pulmonalis bei ihrem Abgang vom r. Herzen abgebunden, eine Glaskanüle distalwärts in ihr Lumen eingeführt und mit einer Serie von Mariottschen Flaschen verbunden; hierauf wurde in die Spitze des linken Ventrikels eine Abflußkanüle eingebunden. Auf diese Weise wurde der Lungenkreislauf unter konstantem Drucke von den in einer Höhe von 30 cm aufgestellten Mariottschen Flaschen aus durchgespült. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzten wir eine Tyrodesche Lösung ohne Traubenzuckerzusatz, welche stets auf etwa 50° erwärmt worden war, so daß die Flüssigkeit bei ihrem Durchströmen durch die Lunge etwa Körpertemperatur hatte; in der Tyrodeschen Lösung wurden die zu prüfenden Gifte gelöst. Ähnlich, wie bei dem Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, bietet hier die Tropfenzahl der abfließenden Lösung ein bequemes Maß für die Durchflußgeschwindigkeit bzw. den jeweiligen Tonus der Pulmonalgefäße. Dieses Präparat kann häufig bis zu einer Stunde ohne Abschwächung seiner Reizbarkeit verwendet werden. Schon Dixon und Brodie hatten an Hunden, Katzen und Kaninchen, welche frisch durch Entbluten getötet worden waren, die Beobachtung gemacht, daß bis zu 30 Minuten nach dem Tode durch elektrische Vagusreizung, ähnlich wie im Leben, Bronchokonstriktion zu erzielen ist. Mitunter, insbesondere bei höherem Drucke und unter dem Einflusse einiger noch näher zu erwähnender Stoffe (Atropin), kann früh-

zeitig Lungenödem eintreten. Es erwies sich am zweckmäßigsten das Präparat nicht aus dem Thorax zu entfernen, sondern die Durchströmung in situ vorzuehmen.

Versuche.

1. Pepton.

Die bronchokonstriktorische Wirkung der Eiweis-Pepsin-Abbauprodukte in Form von Wittepepton wurde im Anschluß an die Studien über den anaphylaktischen Shock zuerst von Biedl und Kraus am Meerschweinchen, dann von Pollak und Januschke auch an der Katze beobachtet; der so erzeugte Bronchialkrampf läßt sich sowohl durch Atropin als auch durch Adrenalin (Pollak und Januschke) beheben und scheint auf einer Erregung der Vagusendigungen zu beruhen; Trendelenburg konnte am isolierten Bronchialmuskel keinerlei Wirkung durch Pepton nachweisen. Die Frage, ob Pepton unser Lungenpräparat irgendwie beeinflussen würde, war deshalb von Interesse, weil bekanntlich die toxischen Wirkungen dieser peptischen Spaltprodukte, wie die Blutdrucksenkung und Gerinnungshemmung, auf bisher unbekannte Substanzen zurückgeführt werden, welche unter dem Einflusse des Peptons erst in der Leber der vergifteten Tiere entstehen; sollte diese Vorstellung auch für den Bronchospasmus Geltung haben, hätte Pepton auf unser aus dem Kreislauf völlig ausgeschaltetes Lungenpräparat nicht wirken dürfen.

Die Durchspülung des frischen Lungenpräparates mit Tyrodescher Flüssigkeit, in welcher 1 % Wittepepton gelöst worden war, bewirkte in jedem Falle schon nach 1/2—1 Minute Durchströmungsdauer, daß die bis dahin gut ventilierbare und spontan ausatmende Lunge allmählich ihre Exkursionen einstellte und trotz weiteren Ganges des Meyerschen Atmungsapparates in Inspirationsstellung stehen blieb; in diesem Zustande konnte die Lunge selbst durch Wechsel der Größe des Atemvolumens in der Regel weder stärker gebläht werden, noch aber gelang es jemals, selbst nach maximalster Dehnung der Lunge, eine Exspiration zu erzielen. Die Lunge bot somit das typische Bild der Lungenstarre, wie es am lebenden Tiere nach intravenöser Injektion von Peptonlösungen durch Eintritt des Bronchospasmus erzeugt werden kann. Auch die histologische Untersuchung[1]) unseres Lungenpräparates nach Peptondurchströmung ergab die völlige Identität mit der Lungenstarre der durch Peptonshock getöteten Meerschweinchen. Die weitere Durchströmung der

1) Wir verdanken dieselbe der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Dr. G. Joannovics.

unter Peptonwirkung stehenden starren Lunge mit Pepton oder mit peptonfreier Tyrodelösung ändert nichts an dem eben beschriebenen Zustande; dagegen kann die »pepton«starre Lunge rasch durch eine Reihe von noch später anzuführenden Substanzen wieder zu regelmäßigen Atmungsexkursionen veranlaßt werden, sobald der Lungenkreislauf mit denselben durchströmt wird, ein weiterer Beweis, daß nicht etwa grobe Destruktion des Lungengewebes (Ödem) die Ursache der Funktionsstörung ist. Der Umstand, daß die Lungenstarre durch Pepton auch an überlebenden, nicht mit anderen Organen in Zusammenhang stehenden Lungen eintritt, beweist, daß im Pepton selbst Stoffe vorhanden sind, welchen ohne Vermittelung eines anderen Organs eine direkte bronchokonstriktorische Wirkung zukommt.

Das rasche und regelmäßige Auftreten der bronchospastischen Lungenstarre nach Peptondurchspülung erwies sich zum Studium der Wirkung bronchodilatierender Agentien, welche der tonisierten Bronchialmuskulatur gegenüber besonders empfindlich reagieren mußten, sehr geeignet. Die hier geprüften Substanzen waren neben anderen auch solche, welche sich schon am lebenden Tiere als wirksam erwiesen; wir untersuchten u. a. Adrenalin, Atropin, Koffein, Kokain, Chinin, Amylnitrit, Urethan, Chloroform, Äther, Jodnatrium und hypertonische Salzlösungen.

Durch Adrenalin suchten bereits Biedl und Kraus vergeblich den Pepton-Bronchialkrampf des Meerschweinchens zu beeinflussen, während Januschke und Pollak bei der Katze denselben in gleicher Weise wie den Muskarinkrampf zeitweilig aufheben konnten; er brach jedoch trotz wiederholter Adrenalininjektion immer wieder durch und konnte erst durch Atropin dauernd gelöst werden.

Unsere Versuche, zu denen Tyrodesche Flüssigkeit, die in 100 ccm 1 mg Adrenalin enthielt, verwendet wurde, ergaben, daß nahezu sofort nach einsetzender Adrenalindurchspülung der Peptonkrampf sich zu lösen begann und die Atmung schon innerhalb der ersten 2 Minuten wieder die normale Größe, wie sie vor dem Krampfe bestand, zeigte; die Beseitigung des Peptonkrampfes mit Adrenalin gelang regelmäßig in allen Versuchen. Bemerkenswerterweise war sogar die Wiedererzeugung des Peptonkrampfes nach vorausgegangener Adrenalinwirkung sehr schwierig und gelang in manchen Versuchen trotz länger dauernder (10 Minuten) Peptondurchspülung überhaupt nicht mehr, in anderen begann das Pepton erst nach 9 und 17 Minuten Durchströmungsdauer bronchospastisch zu wirken und erzeugte erst nach 23 Minuten totale Lungenstarre, die wieder nach 1 Minute

mit Adrenalin aufzuheben war. Die Beobachtung, daß Adrenalin in der von uns gewählten Konzentration (1 mg auf 100 ccm) eine lang anhaltende und intensive Erschlaffung der Bronchialmuskulatur herbeiführt, so daß Substanzen, die sonst durch Erregung der Vagusendigungen bronchospastisch wirken, völlig versagen, konnten wir im folgenden auch bei Pilokarpin, Physostigmin und Pituglandol[1]) bestätigt finden; die durch Adrenalin gesetzte intensive Erregung der sympathischen Hemmungsnervenendigungen kann in diesen Fällen im Gegensatze zu den Erfahrungen am lebenden Tiere nicht mehr durch die schwächere Beeinflussung der vagalen Bronchokonstriktorenendigungen aufgehoben werden.

Dem Adrenalin durchaus analog verhält sich das Atropin, das wir als Atropinum sulfur. in 0,5‰iger Lösung in Tyrodescher Flüssigkeit bei der Durchspülung verwendeten; der raschen Lösung des Krampfes folgte ein Erschlaffungszustand, der selbst durch 8 Minuten lang fortgesetzte Durchspülung mit 1%iger Peptonlösung in einen Krampf nicht mehr umzuwandeln war, entsprechend der schon von Einthoven beobachteten lähmenden Wirkung des Atropins auf die bronchokonstriktorischen Vagusfasern.

Recht instruktiv erwiesen sich an unserem Lungenpräparat die Wirkungen von Koffein und Kokain, deren bronchodilatierenden Effekt Pal an unter Peptonwirkung gehaltenen Meerschweinchen sah; auch Trendelenburg berichtet über die erschlaffende Wirkung des Kokain auf den isolierten Rinderbronchialmuskel, während Koffein zunächst eine mäßige Verkürzung und erst sekundär nach wenigen Minuten eine weitgehende Erschlaffung des isolierten Muskels herbeiführen soll. Das folgende Protokoll gibt die Resultate eines einschlägigen Versuches wieder:

Meerschweinchen von 300 g.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	2 Minuten	regelmäßige Atmung
1%ige Lösung von Wittepepton in Tyrode	1 »	Lungenstarre
1‰ige Lösung von Kokain. hydrochl. in Tyrode	10 »	nach 7 Minuten beginnende Atmung eines Lungenlappens; der größte Teil der Lunge bleibt auch nach 10 Minuten unbeweglich

1) Über das andersartige Verhalten des Histamins siehe das nächste Kapitel.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
1 %ige Wittepeptonlösung in Tyrode	2 Minuten	nach 1 Minute Krampf des atmenden Lungenlappens
1 ‰ige Lösung von Koffeinum natr.-benzoic. in Tyrode . .	4 »	nach $1^1/_2$ Minute beginnende Lösung des Krampfes, nach einer weiteren Minute atmet die ganze Lunge regelmäßig
1 %ige Wittepeptonlösung in Tyrode	1 »	Lungenstarre nach 1 Minute
1 ‰ige Koffeinlösung, wie früher	3 »	Lösung des Krampfes nach $2^1/_2$ Minuten

Man ersieht aus diesem Versuche, daß dem Kokain nur eine sehr geringe, dem Koffein dagegen eine recht kräftige bronchodilatierende Wirkung zukommt; Koffein scheint ein wenig langsamer die Lungenstarre zu beeinflussen als daß Adrenalin und in der angewandten Dosis auch minder nachhaltig die sympathischen Hemmungsnervenendigungen zu erregen, wie jenes, was aus der prompten Erzeugung des Peptonkrampfes nach vorausgegangener Koffeinwirkung hervorgeht. Ähnlich dem Kokain verhielt sich Chinin, dessen tonuserschlaffende Wirkung auch Trendelenburg bemerkte, während Jackson dem Chinin auf Grund von Versuchen an Hunden eine bronchokonstriktorische Wirkung zuschreibt. In unseren Versuchen begann eine 1 ‰ige Lösung von Chininum hydrochlor. in Tyrode nach 7 Minuten die Peptonstarre zu lösen, so daß nach 10 Minuten während der Durchströmung die ganze Lunge regelmäßige Atemexkursionen aufwies; in diesem Stadium vermochte die Durchspülung mit 1 %iger Peptonlösung nach 1 Minute wieder die Lungenstarre herzustellen.

Der Einfluß der Narkotika auf die Bronchialmuskulatur wurde vielfach studiert; während nach Einthoven die Einatmung von Chloroform in mäßigen Dosen die Wirkung der Bronchialmuskeln nicht beeinträchtigt, konnten Dixon und Brodie eine leichte, durch Narkose der Vagusendigungen erzeugte Dilatation durch Chloroform und Äther an der Katze feststellen; sie beobachteten auch, daß Urethan, insbesondere bei durch Muskarin gesteigertem Tonus der Bronchialmuskulatur, bronchodilatierend wirkt. Der isolierte Bronchialmuskel wird nach Trendelenburg durch Äther zur Erschlaffung, durch Chloroform zunächst zur starken Kontraktion und nachher zu einer geringen Wiederausdehnung gebracht, durch Äthylurethan

aber besonders stark in seinem Tonus herabgesetzt, so daß Urethan von diesem Autor, wie schon früher von Meyer und Gottlieb, als ein vielleicht brauchbares Asthmamittel empfohlen wird. Über die Einwirkung der Narkotika auf den Peptonkrampf liegen keine Erfahrungen vor.

Unsere Versuche ergaben, daß sowohl Chloroform wie auch Äther (je fünf Tropfen mit 100 ccm Tyrodelösung geschüttelt) $1^1/_2$—2 Minuten nach Beginn der Zirkulation in der peptonstarren Lunge den Krampf lösten; noch rascher wirkte 1%ige Urethanlösung, wie folgender Versuch zeigt.

Meerschweinchen 250 g schwer.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	1 Minute	regelmäßige Atmung
1%ige Peptonlösung in Tyrode	2 »	Lungenstarre nach 1 Minute
1%ige Urethanlösung in Tyrode	3 »	Lösung der Starre nach 1 Minute; es erfolgt sogleich wieder volle, regelmäßige Atmung
1%ige Peptonlösung in Tyrode	2 »	Lungenstarre nach $1^1/_2$ Minute
Tyrodelösung	15 »	Lungenstarre bleibt unverändert

Dixon und Brodie nahmen an, daß Urethan, durch welches keine Beeinflussung der Herzvagusendigungen noch des Herzmuskels stattfindet, direkt auf die glatte Muskulatur einwirkt, wofür auch die Angabe Trendelenburgs zu sprechen schien, daß alle erschlaffenden Narkotika die nachträgliche Kontraktion auf tonussteigernde Stoffe verhindern. Wie der von uns wiedergegebene Versuch mit Urethan und noch weiter anzuführende mit Amylnitrit (siehe auch Versuch mit Cholin) zeigen, trifft für unsere Versuchsanordnung diese letztere Angabe nicht zu; es scheint vielmehr die Möglichkeit, den durch Pepton tonisierten Bronchialmuskel durch Urethan zu erschlaffen und ihn sofort wieder in Krampfzustand durch Pepton zu versetzen, für eine Nervenwirkung und gegen eine direkte Muskelwirkung des Urethans zu sprechen.

Von Interesse ist das Verhalten von Amylnitrit, das wir wegen seiner peripheren tonusherabsetzenden Wirkung auf die Gefäßmuskulatur auch auf die Bronchialmuskulatur untersuchten. Es zeigte sich, daß die Durchspülung des Lungenpräparates mit einer geschüttelten Tyrodelösung, welche sechs Tropfen Amylnitrit auf 150 ccm enthielt, nach $^1/_2$—$1^1/_2$ Minute die durch Pepton vorher erzeugte Lungenstarre

völlig löste und eine normale, regelmäßige Lungenatmung wieder ermöglichte; wurde nunmehr aber durch eine nachfolgende Spülung mit reiner Tyrodelösung das Amylnitrit verdrängt, so brach wiederum der Peptonkrampf hervor, der erst durch eine neuerliche Amylnitrit-Spülung beseitigt werden konnte. Diese flüchtige bronchodilatierende Amylnitritwirkung ist wohl grundsätzlich verschieden von der als Nitritwirkung aufzufassenden vasodilatierenden Wirkung, und ist als eine Narkosewirkung zu deuten. Dies geht schon daraus hervor, daß dem Natriumnitrit trotz seiner dem Amylnitrit analogen Gefäßerweiterung keine Beeinflussung der kontrahierten Bronchialmuskulatur zukommt, wie sich aus folgendem Versuch ergibt.

Meerschweinchen 200 g schwer.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	3 Minuten	regelmäßige Atmung
1 %ige Peptonlösung in Tyrode	1 »	nach 1/2 Min. Lungenstarre
0,8 %ige Natriumnitritlösung[1]) in Tyrode	12 »	Lungenstarre bleibt unverändert
Amylnitrit (6 Tropfen in 75 ccm Tyrode)	1 »	Lungenstarre beinahe sofort aufgehoben

Die Lösung des durch Pepton herbeigeführten Bronchospasmus durch Narkotika erinnert an Erfahrungen beim anaphylaktischen Shock. Roux und Besredka konnten den dem Peptonshock ähnlichen anaphylaktischen Shock der Meerschweinchen durch Äther, Chloräthyl, Chloralose und Urethan koupieren, nicht aber durch Morphium und Opium, Versuchsergebnisse, welche sich zwanglos mit der peripheren Hemmung der anaphylaktischen Lungenstarre durch die angewandten Narkotika erklären und nicht, wie die Autoren annehmen zu müssen glaubten, durch Betäubung der nervösen Zentren.

Die Beeinflussung des Pepton-Bronchospasmus beim Meerschweinchen durch Salze und zwar Natriumnitrit, Rhodannatrium und Jodnatrium hat bereits Pal versucht und berichtete über positive Erfolge mit allen drei genannten Salzen, während Trendelenburg durch alle, insbesondere durch Rhodannatrium, eine Tonussteigerung des isolierten Rinderbronchialmuskels erhielt. In unseren Versuchen erwies sich außer dem schon erwähnten Natriumnitrit auch Rhodan-

1) Die Natriumnitritlösung war derart hergestellt, daß das Kochsalz der Tyrodelösung durch die isotonische Menge von Natriumnitrit = 0,8 % ersetzt worden war.

natrium, das in 1 %iger Tyrodelösung verwendet wurde, als völlig untauglich, den Peptonkrampf zu beheben. Dagegen begann bei Durchströmung des Lungenpräparates mit einer isosmotischen (1,5 %igen) Jodnatriumlösung (Tyrodelösung, in welcher Kochsalz durch die isosmotische Menge Jodnatrium ersetzt worden war) nach 4 Minuten der Peptonkrampf abzunehmen und war im Verlaufe von 10 Minuten total aufgehoben. Es wäre möglich, daß die Angaben über die verschiedene Wirkung dieser einbasischen Salze teilweise in Konzentrationsunterschieden ihre Erklärung finden. Bei weiterem Studium der Salzwirkung auf tonisierte Bronchialmuskulatur hat sich nämlich interessanterweise ergeben, daß die hypertonischen Salzlösungen, so z. B. eine Tyrodelösung, in welcher an Stelle des normalen Kochsalzgehaltes von 0,85 % 1,1 % Kochsalz vorhanden war, eine ungemein kräftige Dehnung der konstringierten Bronchialmuskulatur erzeugen können, während umgekehrt hypotonische Salzlösungen (Tyrodelösung mit 0,7 % Kochsalz) den mächtigsten Bronchialkrampf auszulösen vermögen; dementsprechend gelingt es zuweilen in einer mit hypertonischer Kochsalzlösung durchtränkten Lunge überhaupt keinen Bronchialkrampf mehr mit Pepton zu erzeugen, während die Durchspülung mit Pepton in isotonischer Lösung oder hypotonischer Kochsalzlösung wieder Lungenstarre hervorruft; als Beispiel sei folgendes Versuchsprotokoll angeführt:

Meerschweinchen von 350 g Gewicht.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrode mit 0,85 % Kochsalz .	2 Minuten	Lungenatmung regelmäßig
Tyrodelösung mit 1,1 % Kochsalz	5 »	Lungenatmung regelmäßig; die Exkursionen der Lunge bei gleichem Gange des Atmungsapparates um das zwei- bis dreifache vergrößert
Tyrodelösung mit 1,1 % Kochsalz und 1 % Pepton	3 »	Erst nach 3 Minuten Lungenstarre
Tyrodelösung mit 1,1 % Kochsalz	5 »	Lungenstarre aufgehoben nach 1½ Minute
Tyrodelösung mit 1,1 % Kochsalz und 1 % Pepton	10 »	keine Lungenstarre
Tyrodelösung mit 0,7 % Kochsalz	5 »	nach 5 Min. Lungenstarre

Mitunter vermag jedoch selbst die von uns verwendete 0,7%ige hypotonische Tyrode-Kochsalzlösung, ja sogar eine 1%ige Barytlösung die durch die Salzhypertonie gesetzte mächtige Erschlaffung der Bronchialmuskulatur nicht zu überwinden:

Meerschweinchen von 250 g.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung mit 0,85% NaCl	2 Minuten	regelmäßige Atmung
Tyrodelösung mit 1,1% NaCl und 1% Pepton	1 »	Lungenstarre nach 1 Minute
Tyrodelösung mit 1,1% NaCl	5 »	Lungenstarre nach 1 Minute aufgehoben
Tyrodelösung mit 0,7% NaCl	5 »	keine Lungenstarre
Tyrodelösung mit 0,7% NaCl und 1% Bariumchlorid. . .	10 »	kein Bronchialkrampf

Es ist im hohen Grade wahrscheinlich und gerade der zuletzt angeführte Versuch weist darauf hin, daß die Aufhebung der Lungenstarre mit hypertonischer Kochsalzlösung im wesentlichen auf einer direkten Muskelwirkung beruht; die große Empfindlichkeit der glatten Muskulatur gegenüber scheinbar geringfügigen Konzentrationsunterschieden sonst indifferenter Salze zeigt sich hier, ähnlich wie bei der Uterusmuskulatur (Dale[1]), auf das deutlichste. Friedberger und Hartoch[2]) haben die Beobachtungen gemacht, daß durch intravenöse Injektion von so viel Kochsalzlösung, daß etwa eine drei- bis fünffache »Isotonie« des Serums resultierte, Meerschweinchen vor sonst sicher eintretender Anaphylaxie geschützt werden können, und sahen in der Verhütung der nach ihrer Ansicht für die Auslösung der Anaphylaxie nötigen Komplementverankerung durch Kochsalz die wesentlichste Ursache dieses Schutzes. Die oben angeführten erfolgreichen Versuche, den Pepton-Bronchospasmus schon durch geringfügige Steigerung der isotonen Salzkonzentration aufzuheben, lassen auch für den wohl wesensgleichen anaphylaktischen Bronchialkrampf die

1) Anmerk. während d. Korrektur: Siehe die während der Drucklegung erschienene, zu gleichen Resultaten an der Uterusmuskulatur des Meerschweinchens führende Arbeit Dale's im Journ. of Pharmacg. and Exper. Therapeut. Vol. IV, No. 6, p. 517, 1913.

2) E. Friedberger und O. Hartoch, Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Ther. Bd. 3, S. 581, 1909; siehe auch E. Friedberger, ebenda Bd. 18, S. 280, 1913.

Erklärung zu, daß durch die gesetzte Hypertonie des Blutes die in ihrem Tonus bedeutend abgeschwächte Bronchialmuskulatur für das bronchospastische Anaphylaxiegift minder empfindlich geworden ist, und dadurch der sonst tötliche Bronchialkrampf ausblieb.

2. β-Imidazolyläthylamin.

Dale und Laidlaw haben diese vom Histidin sich ableitende Base zum ersten Male in ihrer Giftwirkung charakterisiert und sie auch zu den in vielen Punkten gleichartigen Wirkungen des Peptons in Beziehung gebracht; vor allem vermag diese als Histamin bezeichnete Base bei Meerschweinchen, in Bruchteilen eines Milligramms intravenös injiziert, sofort einen intensiven Bronchospasmus zu erzeugen; auch bei der Katze sahen Januschke und Pollak nach Injektion von 1 mg dieser Substanz eine Verkleinerung der Atmungsexkursionen auf nahezu die Hälfte eintreten, während Trendelenburg ähnlich wie mit Pepton auch mit Histamin keine Kontraktion des isolierten Bronchialmuskels des Rindes beobachten konnte.

Die Durchspülung der isolierten, geatmeten Meerschweinchenlunge mit Tyrodelösung, in welcher 1 mg »Imidazol« (Hoffmann-La Roche) in 100 ccm Flüssigkeit gelöst worden war, ergab nach 1/2 bis 1 Minute Durchströmungsdauer inspiratorischen Lungenstillstand, der sich völlig so verhielt, wie der früher beschriebene, durch Pepton erzeugte. Derselbe konnte nahezu sofort aufgehoben werden, wenn die Durchspülung des Präparates mit einer Adrenalinlösung (1 mg in 100 ccm Tyrodelösung) erfolgte und trat bei Umschaltung auf die oben erwähnte Histaminlösung prompt wieder ein. Als Beispiel diene folgendes Protokoll:

Meerschweinchen 180 g schwer.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	1 Minute	regelmäßige Atmung
Imidazolyllösung (1 mg auf 100 ccm Tyrode)	1 »	sofort eintretende Lungenstarre
Adrenalin (1 mg auf 100 ccm Tyrode) (Parke, Davis & Co.)	1 1/2 »	Lungenstarre nach 1/2 Min. aufgehoben; regelmäßige Atmung
Imidazolyllösung (1 mg auf 100 ccm Tyrode)	1 »	nach 1/2 Minute Aussetzen der regelmäßigen Atmung, beginnende Lungenstarre

Es zeigt sich somit, daß es in beliebiger Weise möglich ist, am Lungenpräparat den Histaminkrampf zu erzeugen und denselben wieder mit Adrenalin aufzuheben, ein Vorgang, der am lebenden Tiere nicht gelingt; Januschke und Pollak vermochten nicht die durch Histamin gesetzte Bronchokonstriktion durch nachfolgende Adrenalininjektion zu lösen und Dale und Laidlaw fanden auch Atropin in kleinen Dosen unwirksam. Dieser Unterschied in dem Verhalten des überlebenden Lungenpräparates und der Lunge des lebenden Tieres dürfte höchstwahrscheinlich nur in der intensiveren Wirkung des Adrenalins bei der Durchspülung seinen Grund haben und es besteht demnach in bezug auf den Hemmungsmechanismus durch Adrenalin kein prinzipieller Gegensatz zwischen dem durch Histamin erzeugten Bronchospasmus und dem Peptonkrampf. Der Umstand, daß nach Adrenalin Histamin stets einen Bronchospasmus erzeugte, während Pepton nur eine sehr verzögerte und stark abgeschwächte Wirksamkeit aufwies, erklärt sich durch die große Intensität der bronchokonstriktorischen Histaminwirkung, welche der antagonistischen Adrenalinwirkung das Gleichgewicht zu halten vermag.

3. Hypophysenextrakt.

Dem Histamin in mannigfacher Hinsicht ähnlich verhalten sich die Hpophysenextrakte; nachdem durch Fröhlich und Pick die bronchospastische Wirkung derselben an Meerschweinchen festgestellt worden war, lag es nahe zu prüfen, ob auch die überlebende isolierte Meerschweinchenlunge in gleicher Weise reagiert. Die Durchspülungsversuche mit Hypophysenextrakten (4 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche in 100 ccm Tyrodelösung) ergaben, daß in der Tat nach kurzer Zeit Lungenstarre des derart durchströmten Präparates eingetreten war, die sich sofort durch Adrenalinwirkung beheben ließ; ein derartiges mit einer Adrenalinlösung (1 mg auf 100 ccm) durchspültes Präparat war jedoch späterhin selbst bei 20 Minuten währender Durchspülungsdauer für Pituglandol nicht mehr angreifbar, während Histamin auch hier sofort den Bronchospasmus erzeugte (siehe folgendes Protokoll).

4. Pilokarpin, Physostygmin, Cholin.

Die bronchokonstriktorische Wirkung von Pilokarpin und Physostigmin auf Katzenlungen, wie auch die gleiche von Muskarin, haben bereits Dixon und Brodie festgestellt und charakterisiert; von diesen

drei Giften, welche alle durch Erregung der Vagusendigungen die Bronchialmuskulatur beeinflussen, soll das Physostigmin das allerwirksamste sein und am längsten der Atropinbehandlung widerstehen. Neuerdings hat auch Jackson an Hunden die bronchokonstringierende Pilokarpinwirkung konstatiert, die auch Trendelenburg am ausgeschnittenen Bronchialmuskel des Rindes sah; Physostigmin ließ dagegen das letztere Präparat unbeeinflußt. Die am Meerschweinchen-Lungenpräparat angestellten Versuche ergaben, daß sowohl Pilokarpin als auch Physostigmin, als salzsaure Salze in einer Verdünnung von 1:10000 in Tyrodescher Flüssigkeit gelöst, nahezu sofort Lungenstarre erzeugen, welche wieder rasch und dauernd durch Adrenalin beseitigt werden kann (vgl. folgendes Protokoll).

Meerschweinchen von 250 g Gewicht.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	2 Minuten	regelmäßige Atmung
Pilokarpin. hydrochl. in Tyrode (1:10,000)	1 »	Lungenstarre nach 1/2 Minute
Adrenalin in Tyrode (1:100 000)	2 »	Lungenstarre nach 1/2 Minute aufgehoben; Atmung wieder regelmäßig
Pilokarpin hydrochl. (1:100 000) in Tyrode	10 »	Atmung bleibt regelmäßig
Pituglandol (Hoffmann-La Roche) 4 ccm in 100 ccm Tyrode	20 »	Atmung bleibt regelmäßig
Imidazolyl (»Imido«-Roche) 1 mg in 100 ccm Tyrode	1 »	sofortige Lungenstarre
Adrenalin (1:100 000)	2 »	nach 2 Minuten wieder regelmäßige Atmung

Die Einwirkung des Cholins auf die Bronchialmuskulatur wurde in jüngster Zeit von Jackson an Hunden, bei denen Gehirn und Medulla mittelst seiner Chloroformmethode zerstört und die Vagi durchschnitten worden waren, studiert; sowohl in bezug auf die Bronchialmuskulatur wie auch Gefäßmuskulatur fand er eine adrenalinartige Wirkung (Blutdrucksteigerung und Bronchodilatation). Fröhlich und Pick konnten hingegen an Meerschweinchen mit Cholinum hydrochlor. Merck den typischen Bronchialkrampf auslösen; die Richtigkeit dieser letzteren Beobachtung ließ sich an dem Lun-

genpräparate, wie der folgende Versuch zeigt, erweisen. Hiermit scheint die periphere, wahrscheinlich vaguserregende Wirkung des Cholins an der Meerschweinchenlunge festgestellt; daß dieselbe vorübergehend durch Äthernarkose, dauernd durch Adrenalin aufgehoben werden kann, ergibt sich ebenfalls aus dem angeführten Versuche:

Meerschweinchen 330 g.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	1 Minute	regelmäßige Atmung
Cholin. hydrochl. (Merck) 1‰ in Tyrodelösung	5 »	Lungenstarre nach 4 Minuten
Fünf Tropfen Äther in 100 ccm Tyrodelösung	3 »	Lungenstarre nach 2 Minuten behoben
Tyrodelösung	4 »	nach $3^1/_2$ Minute tritt abermals der Cholinkrampf ein
Adrenalin (1:100000) in Tyrodelösung	1 »	nach $^1/_2$ Minute Lösung des Krampfes, regelmäßig Atmung
1%ige Peptonlösung in Tyrode	23 »	nach 17 Minuten beginnt der Peptonkrampf; nach 23 Min. totale Lungenstarre
Adrenalin (1 : 100 000) in Tyrode	1 »	nach 1 Minute Lösung des Krampfes; regelm. Atmung

5. Nicotin.

Bereits Einthoven hat gefunden, daß Nikotin beim Hunde in Dosen von 2—3 mg die Wirkung des Vagus sowohl auf das Herz, wie auf die Bronchien lähmt; Dixon und Brodie sahen an der Katze durch Nikotin in geringen Dosen zuerst eine Konstriktion, der später eine Dilatation folgt, eintreten; größere Nikotindosen oder Applikation von Nikotin nach vorangehender Injektion von bronchokonstriktorischen Substanzen erweitern die Bronchien sofort. Auch Jackson kam bei seinen Versuchen am Hunde zu ähnlichen Resultaten, während Trendelenburg am isolierten Muskel keine Einwirkung bemerkte. Die Ergebnisse unserer Versuche gehen aus dem folgenden Protokoll deutlich hervor:

Meerschweinchen von 300 g Gewicht.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchspülungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodesche Flüssigkeit	2 Minuten	regelmäßige Atmung
1 ‰ige Nikotinlösung in Tyrode	6 »	sofort bei Beginn der Nikotindurchströmung totale Lungenstarre, die während der ganzen Durchströmungsdauer bestehen bleibt
Adrenalin (1:100 000) in Tyrode	1 »	Lungenstarre sofort aufgehoben
1 ‰ige Nikotinlösung in Tyrode	5 »	keine Lungenstarre; die Atmung bleibt regelmäßig
1 ‰ige $BaCl_2$-Lösung in Tyrode	2 »	nach 1½ Minuten tritt typische Lungenstarre ein

Es zeigt sich, daß Nikotin (Nicotinum tataricum) in 1 ‰iger Lösung sofort einen Lungenkrampf erzeugt, der auch bei längerem Durchströmen mit der Nikotinlösung nicht schwindet und erst durch Adrenalin aufgehoben wird; eine nachträgliche Nikotindurchströmung hatte keinen konstringierenden Effekt mehr, wie es scheint, infolge anhaltender Adrenalinwirkung, während $BaCl_2$ durch direkte Muskelwirkung noch Lungenstarre erzeugt. Für das Fehlen der von Brodie und Dixon sowie von Jackson beobachteten erweiternden Nikotinwirkung läge es in unserem Falle nahe, die Deutung im Sinne von Dale und Laidlaw heranzuziehen, welche, wie auch Jackson, manche Nikotinwirkungen durch Adrenalinausschwemmung aus den Nebennieren zu erklären suchen; die rasche, krampflösende Wirkung der nachfolgenden Adrenalindurchströmung könnte in diesem Sinne verwertet werden. Ob den Angriffspunkt des Nikotins an der überlebenden Lunge Ganglienzellen oder Nervenendigungen darstellen, muß offen gelassen werden.

6. Tyramin.

Das von Barger[1]) als eines der wirksamen Prinzipien des Mutterkorns isolierte p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) ist von Dale und Dixon[2]) sowie von Barger und Dale[3]) im wesentlichen als eine adrenalinartig wirkende Substanz charakterisiert worden; neuere Untersuchungen haben sowohl am Frosch (Handovsky und Pick, Woronzow) als auch an der Katze (Baehr und Pick) in bezug auf die Blutgefäßwirkung Wechselbeziehungen zwischen Nikotin und

1) Barger, G., Journ. Chem. Soc. London **95**, p. 1123.
2) Dale und Dixon, Journ. of Physiol. **39**, p. 25.
3) Barger und Dale, Dieses Archiv Bd. 61, S. 113.

Tyramin ergeben, welche die Tyraminwirkung als different von der Adrenalinwirkung anzusehen gestatten. Es war daher von Interesse zu prüfen, ob auch der periphere Nervenapparat der überlebenden Meerschweinchenlunge sich gegen Tyramin anders verhält als gegen Adrenalin[4]). Unsere Versuche haben ergeben, daß Tyramin als salzsaures Salz in 1 ‰iger Lösung in Tyrode einen Krampf der Bronchialmuskulatur erzeugt, der durch Adrenalin aufgehoben werden kann. Tyramin selbst vermag nicht den Peptonkrampf zu lösen; es verhält sich demnach diese Base auch hier durchaus verschieden von dem Adrenalin und dürfte auch bei ihrer Beeinflussung der Atmung an einem anderen Punkte des peripheren Nervensystems angreifen, als das Adrenalin. Die vorübergehende lösende Wirkung der Narkotika auf den recht intensiven Tyraminkrampf geht aus dem im folgenden angeführten Amylnitritversuch hervor.

Meerschweinchen 300 g schwer.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	2 Minuten	regelmäßige Atmung
1%ige Peptonlösung	1 »	Lungenstarre
1‰ige Tyraminlösung in Tyrode	7 »	Lungenstarre unverändert
Adrenalinlösung (1:100000) in Tyrode	2 »	nach 1/2 Minute Lösung des Bronchialkrampfes

Meerschweinchen 380 g schwer.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	1 Minute	regelmäßige Atmung
1‰ige Tyraminlösung in Tyrode	3 »	Lungenstarre nach 2 1/2 Minute
Amylnitrit (5 Tropfen in 100 ccm Tyrode)	3 »	regelmäßige Atmung nach 1/2 Minute
Tyrodelösung	6 »	nach 5 Minuten verschwindet die Amylnitritwirkung, es tritt wieder die Lungenstarre ein
Amylnitrit (5 Tropfen auf 100 ccm Tyrode)	2 »	nach 1 Minute ist die Lungenstarre wieder aufgehoben

4) Jackson (Journ. of Pharmakol. and exper. Therap. IV, p. 307) erwähnt, daß durch Tyramin wie auch durch Ergotoxin an Tieren mit intakten Nebennieren in kleinen Dosen eine kurze Dilatation der Bronchiolen, wenn diese vorher leicht kontrahiert waren, erzeugt werden kann.

7. Ergotoxin.

Die Ergotoxinwirkung auf die Bronchialmuskulatur des Hundes hat jüngst Jackson untersucht; er fand nach kleinen Gaben (1 mg) zunächst eine Dilatation der vorher tonisierten Bronchialmuskulatur, welche auf Adrenalinausschwemmung infolge der Ergotoxinerregung der Sympathikus-Nervenendigungen in den Nebennieren beruhen soll; eine neuerliche Ergotoxininjektion führt dann zur Bronchokonstriktion, die durch Adrenalin aufgehoben werden kann. Die Durchströmung des isolierten Lungenpräparates mit Ergotoxin (Ergotoxinum phosphor. Burrough, Wellcome, Co.) in einer Lösung von 1 : 10000 in Tyrode führte in unseren Versuchen sofort zur Lungenstarre, die dauernd durch Adrenalin zu beseitigen war; die Erzeugung einer neuerlichen Ergotoxinkonstriktion war dann nicht mehr möglich.

Meerschweinchen 300 g schwer.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	1 Minute	regelmäßige Atmung
Ergotoxin. phosph. (1 : 10000) in Tyrode	3 »	Lungenstarre nach 1 Minute
Adrenalin (1 : 100000) in Tyrode	2 1/2 »	Lungenstarre nach 1/2 Minute aufgehoben
Ergotoxin. phosph. (1 : 10000) in Tyrode	20 »	regelmäßige Atmung, gute Lungenexkursionen

Dieser Versuch zeigt sehr deutlich den Unterschied der Wirkungsweise des Ergotoxins und Adrenalins und gleichzeitig das Überwiegen der Dilatatorenwirkung gegenüber den durch Ergotoxin erregten Bronchokonstriktoren; es scheint diesbezüglich die Bronchialmuskulatur sich anders zu verhalten wie die Pupille, bei der die durch Ergotoxin gesetzte mächtige Verengerung (Dale) nur äußerst schwierig oder gar nicht durch Adrenalin aufgehoben werden kann[1]).

8. Atropin.

Neben der schon erwähnten bronchodilatierenden Wirkung, die insbesondere nach vorausgegangener Bronchokonstriktion zur Geltung kommt, besitzt das Atropin auch eine bronchospastische, welche sich

1) Siehe auch Fröhlich und Pick, Zur Kenntnis der Wirkung der Hypophysenpräparate, III. Mitteilung, dieses Archiv, dieser Band.

leicht zeigen läßt, wenn man ein unvorbehandeltes Lungenpräparat mit 1 $^0/_{00}$ iger Lösung von Atropin. sulfur. in Tyrodescher Flüssigkeit durchströmt; die bis dahin regelmäßigen Lungenexkursionen weichen sofort bei Beginn der Atropindurchspülung einer Lungenstarre, die 1 bis 2 Minuten anhält, um sich dann allmählich zu lösen und in regelmäßige Atmung überzugehen. Dieses Phänomen der Atropinlungenstarre[1]), welches unter den gegebenen Bedingungen regelmäßig auszulösen ist, bietet ein Analogon zu den Erscheinungen am Darm, woselbst durch Atropin einerseits infolge Lähmung der excitomotorischen Vagusendigungen eine Darmerschlaffung, andererseits infolge Erregung der Ganglien des Auerbach-Plexus Steigerung der Darmperistaltik hervorgerufen werden kann. Die Annahme liegt nahe, daß die Lungenstarre durch die anfängliche Erregung der Vagusendigungen bedingt ist, der dann erst die typische Atropinlähmung folgt. Die Beobachtung der mit Atropin herbeizuführenden Lungenstarre ist deshalb von Interesse, weil auch beim Menschen mit geringen Atropindosen ein Bronchialasthma erzeugt werden kann, welches von Januschke[2]) auf eine Reizwirkung geringer Atropindosen auf das Bronchokonstriktorenzentrum zurückgeführt wird; es ist auf Grund unserer Erfahrungen wahrscheinlich, daß auch dieses Bronchialasthma nicht durch eine zentrale, sondern vielmehr eine periphere Erregung der Vagusfasern verursacht wird.

9. Morphin, Strychnin.

Dixon und Brodie haben nach größeren Morphindosen an Katzen bei durchschnittenen Vagi nach einer vorübergehenden leichten Dilatation eine sehr deutliche Bronchokonstriktion beobachtet, während nach Trendelenburg der isolierte Bronchialmuskel bei stärkeren Morphinkonzentrationen eine Erschlaffung zeigt, ähnlich wie auch bei Strychnineinwirkung. Die Durchströmungsversuche des Meerschweinchenlungenpräparates mit 1 $^0/_{00}$ iger Lösung von salzsaurem Morphin in Tyrode haben keinerlei sichtbare Änderung des Zustandes der vorher mit Tyrodelösung durchspülten Lunge ergeben; 1 $^0/_0$ ige Peptonlösung erzeugte nach 10 Minuten währender Morphindurchspülung innerhalb einer halben Minute die typische Lungenblähung. Auch Strychnin vermochte keine Bronchokonstriktion hervorzurufen.

---

1) Bei Dixon und Brodie findet sich die Bemerkung, daß in einem Falle bei einer urethanisierten Katze Atropin eine initiale Bronchokonstriktion erzeugte (a. a. O. S. 163).

2) Januschke, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien, 23. Nov. 1911.

Das negative Ergebnis des Morphinversuches steht im Einklange mit den Versuchsresultaten Einthovens an Hunden, der weder bei durchschnittenen noch bei intakten Vagi nach Morphindarreichung irgendeine Änderung des Atemdruckes fand; dementsprechend vermochte auch die Behandlung der Meerschweinchen mit Morphin (Besredka) im Gegensatze zu der Wirkung der Narcotica den anaphylaktischen Shock nicht zu beeinflussen.

10. Hypotonische Kochsalzlösung, Bariumchlorid und vanadinsaures Natrium.

Bereits früher wurde erwähnt, daß die Herabsetzung des Kochsalzgehaltes in der Tyrodeschen Lösung von 0,85 auf 0,7 % genügt, um in der kürzesten Zeit einen anhaltenden Krampf der Bronchialmuskulatur bei Durchspülung des Lungenpräparates mit dieser Lösung zu bewirken; die so erzeugte Lungenstarre läßt sich nur durch hypertonische Lösungen, nicht aber durch Adrenalin beeinflussen, selbst wenn das letztere in einer 10mal stärkeren Konzentration (1 : 10000) verwendet wird, welche sonst mit Sicherheit genügt, die durch Vaguserregung erzeugte Lungenstarre aufzuheben. Der durch hypotonische Salzlösung erzeugte Bronchospasmus dürfte daher im wesentlichen auf einer direkten Muskelwirkung beruhen und hat in dieser Beziehung Ähnlichkeit mit der durch Barytsalze erzeugten Bronchokonstriktion, welche schon Dixon und Brodie beschrieben, und die sich auch am isolierten Bronchialmuskel manifestiert (Trendelenburg). Auch an unserem Lungenpräparate erzeugte Durchspülung mit 1‰iger Bariumchloridlösung in Tyrode nach 1½ Minuten totale Lungenstarre, die gleichzeitig mit einem mächtigen Krampf der Lungengefäße einherging; eine ½stündige nachherige Durchspülung mit Adrenalinlösung (1 : 100000) in Tyrode vermochte keine Änderung des Bronchial- und Gefäßkrampfes zu erzielen.

Durch Jackson wurde vor kurzem die pharmakologische Wirkung der Vanadiumverbindungen studiert und hierbei neben anderweitigen Beeinflussungen der glatten Muskulatur nach Injektion des vanadinsauren Natrons auch eine Bronchokonstriktion beobachtet, die merkwürdigerweise durch Adrenalin zu beeinflussen war, so daß diesem Metall neben seiner Muskelwirkung auch Nervenendwirkungen zukommen dürften. Versuche mit diesen Präparaten an der überlebenden Lunge ergaben, wie folgendes Protokoll zeigt, daß vanadinsaures Natron in 2‰iger Lösung in Tyrode selbst die vorher adrenalindurchströmte Lunge sofort in einen Krampfzustand versetzt, der neben der Bronchialmuskulatur auch die Gefäße betrifft und durch

Adrenalin nicht mehr aufgehoben werden kann; es verhalten sich demnach unter den gegebenen Bedingungen Vanadiumverbindungen den Barytverbindungen durchaus gleich.

Meerschweinchen von 250 g.

Durchspülungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	2 Minuten	regelmäßige Atmung
1 %ige Peptonlösung in Tyrode	2 »	Lungenstarre nach 1 Minute
Adrenalin (1 : 100000) in Tyrode	3 »	Lungenstarre nach 1 Minute behoben, regelmäßige Atmung
2 ‰ige Lösung von vanadinsaurem Natron in Tyrode. .	3 »	Lungenstarre nach 1 Minute und mächtige Gefäßkontraktion. Die Tropfenzahl der Durchspülungslösung fällt von 260 Tropfen auf 12 Tropfen in der Minute
Adrenalin (1 : 100000) in Tyrode	5 »	Lungenstarre und Gefäßkrampf bleiben bestehen.

Zusammenfassung.

Ein Überblick über die gewonnenen Resultate lehrt, daß das überlebende Meerschweinchenlungenpräparat für die pharmakologische Analyse ein gutes Prüfungsobjekt darstellt; es gestattet unabhängig von zentralen Nerveneinflüssen, von der Herztätigkeit und Blutzirkulation, sowie von anderen Organen sowohl den peripheren Nervenapparat als auch die Muskulatur der Lunge vom Gefäßsystem aus durch Gifte in beliebiger Konzentration und Reihenfolge zu beeinflussen. Die mit dieser Methode erzielten Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von den am lebenden Tiere gemachten Erfahrungen, so daß angenommen werden kann, daß den von uns geprüften, sich als wirksam erwiesenen Agentien auch am lebenden Tiere ohne Vermittlung anderer Organe eine direkte und rein periphere Wirkung zukommt. Es ist von vornherein klar, daß im lebenden Tiere durch zentrale Einflüsse und die Wechselwirkung der verschiedenen Organe, nicht zuletzt durch strömendes Blut und Lymphe, manche von den am überlebenden Organ beobachteten Wirkungen teils abgeschwächt, teils anderweitig modifiziert werden können. Dadurch läßt sich vielleicht auch der quantitative Unterschied der Adrenalinwirkung am lebenden Tiere und am überlebenden Präparate erklären; während kurze Durchströmung mit einer höchst verdünnten

Adrenalinlösung genügt, um das Lungenpräparat gegen die nachfolgende Einwirkung der meisten, die Bronchokonstriktoren erregenden Substanzen (Pilokarpin, Physostigmin, Hypophysin, Pepton, Cholin, Nikotin, Tyramin, Ergotoxin) unempfindlich zu machen und die mächtige Histaminwirkung aufzuheben, ist am lebenden Tier dieser Schutz zumeist vorübergehend und gegen Histamin sogar wirkungslos. Es ist möglich, daß am lebenden Tiere das Überwiegen der parasympathischen Bronchokonstriktoren durch zentrale Einflüsse hergestellt wird, welche am Lungenpräparate entfallen.

Durch die angeführten Untersuchungen wurde eine große Reihe von Substanzen sichergestellt, die teils Lungenstarre erzeugen, teils dieselbe lösen, wobei die Einwirkung entweder auf den Nervenendapparat oder direkt auf die Bronchialmuskulatur stattfindet. Die periphere Auslösung der Lungenstarre auf nervösem Wege erfolgt hauptsächlich durch die Erregung der vagalen Nervenendigungen, während die auch gelegentlich im Sympathikus verlaufenden bronchokonstriktorischen Fasern nach den neuesten Versuchen von Dixon und Ransom keine wesentliche Rolle spielen; wir sind daher vorläufig berechtigt, die Erregung der zur Lungenstarre führenden Nervenendigungen hauptsächlich dem Einflusse der Vagusfasern zuzuschreiben. Von den von uns untersuchten Substanzen gehören vor allem hierher:

1. Pepton,
2. Histamin (β-Imidazolyläthylamin),
3. Hypophysenextrakt (Pituitrin, Pituglandol, Vaporole-Hypophysin),
4. Pilokarpin,
5. Physostigmin,
6. Cholin und das in kleinen Dosen peripher erregende
7. Atropin.

Ob jedoch nicht auch durch Erregung der intrapulmonal gelegenen Gangliensysteme, oder in einzelnen Fällen durch sympathische Bronchokonstriktorenendigungen Bronchospasmus herbeigeführt werden kann, möge vorläufig offen gelassen werden. Die von uns erhobene bronchokonstriktorische Wirkung von

8. Nikotin,
9. Tyramin und
10. Ergotoxin

könnte vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden.

Die Erweiterung der Bronchien und die Beseitigung der Lungenstarre auf nervösem Wege erfolgt einerseits passiv durch Lähmung oder Betäubung der erregten Vagusfasern, andererseits aktiv durch Erregung der sympathischen Bronchodilatatoren. In die erste Gruppe gehören

1. Atropin und die Narkotika:
2. Äther,
3. Chloroform,
4. Urethan,
5. Amylnitrit,

in die zweite:

6. Adrenalin und
7. Koffein.

Ob der Angriffspunkt der 8. dilatierenden Chininwirkung sowie 9. Jodnatriumwirkung ein nervöser oder muskulärer ist, bleibt unentschieden.

Von den direkt die Bronchialmuskulatur beeinflussenden Agentien kommt eine konstriktorische Wirkung zu

1. Hypotonischer Kochsalzlösung,
2. Bariumchlorid,
3. Vanadinsaurem Natrium,

eine dilatierende dagegen der

1. Hypertonischen Kochsalzlösung.

Von Substanzen, die keinen sicheren Einfluß auf das Meerschweinchenlungenpräparat ausübten, sind zu nennen:

1. Morphin,
2. Strychnin,
3. Kokain, dem nur eine schwach dilatierende Wirkung zukommt,
4. Natriumnitrit und
5. Rhodannatrium.

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch das Verhalten mancher Narkotika, insbesondere des Äthers; wiewohl derselbe in der Regel den Bronchialkrampf zu lösen imstande ist, haben wir beobachtet, daß er umgekehrt Krampf der Bronchialmuskulatur und Lungenstarre herbeiführt, wenn man Meerschweinchen gesättigten Ätherdampf einatmen läßt. Dieser durch Äther erzeugte Bronchospasmus kommt wahrscheinlich durch Reizung der Nasen-, Rachen- und Trachealschleimhaut auf reflektorischem Wege über die Vagi (s. Dixon und Ransom) zustande analog den Beobachtungen über Broncho-

konstriktion mit anderen, die Nasen- und Rachenschleimhaut reizenden Stoffen (Sandmann, Einthoven, Dixon u. Brodie, Prevost u. Saloz[1]). Die Möglichkeit, auf reflektorischem Wege bei den äußerst empfindlichen Meerschweinchen typischen Bronchospasmus zu erzeugen, erscheint uns auch für das Studium der Pathogenese des menschlichen Asthma von Wichtigkeit, bei welchem in manchen Fällen die hohe Empfindlichkeit des Vagusreflexbogens ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Es ergibt sich:

1. Pepton (Witte), Histamin, Hypophysenextrakt, Pilokarpin, Physostigmin, Cholin, Atropin, Nikotin, Tyramin, Ergotoxin, hypotonische Kochsalzlösung, Baryumchlorid, vanadinsaures Natrium erzeugen, in Tyrodescher Flüssigkeit gelöst, beim Durchströmen des überlebenden Meerschweinchenlungenpräparates Bronchialkrampf.

2. Der durch periphere Nervenerregung des Lungenpräparates erzeugte Bronchialkrampf kann bei Durchströmung von Tyrodescher Flüssigkeit, welche Atropin, Äther, Chloroform, Urethan, Amylnitrit, Adrenalin, Koffein, Chinin, Jodnatrium, hypertonische Kochsalzlösung enthält, entweder dauernd (bei Atropin und Adrenalin) oder vorübergehend (Äther, Chloroform, Urethan, Amylnitrit) beseitigt werden.

3. Die durch Adrenalin gesetzte intensive Erregung der sympathischen Bronchodilatatoren paralysiert für längere Zeit die Erregbarkeit der parasympathischen Bronchokonstriktoren durch Pilokarpin, Physostigmin, Cholin, Hypophysenextrakte, sowie die bronchokonstriktorische Wirkung von Nikotin, Tyramin und Ergotoxin; der durch Adrenalin gelöste Histaminkrampf ist jedoch sofort wieder durch neue Histaminapplikation auslösbar, der durch Adrenalin behobene Peptonkrampf erst nach 17 bis 23 Minuten während der Peptondurchströmung.

4. Atropin wirkt in den ersten Minuten der Lungenspülung, wahrscheinlich durch Erregung der peripheren Vagusendigungen, bronchospastisch, hierauf durch Lähmung derselben Endigungen krampflösend.

5. Alle dilatierend wirkenden Agentien erwiesen sich in unseren Versuchen befähigt den Peptonkrampf zu beheben; es ist wahrscheinlich, daß der wesensgleiche anaphylaktische Bronchospasmus demselben Wirkungsmechanismus der dilatierend wirkenden Stoffe unterliegt.

---

1) Zit. nach Dixon u. Ransom.

Literatur.

Auer, Journ. of exper. Med. Vol. XII, p. 638, 1910; ferner Auer and Lewis, Journ. Amer. Med. Assoc. 1909, Vol. 53, p. 458 und Journ. of exper. Med. Vol. XII, p. 151, 1910. — Besredka, Annales de l'Institut Pasteur T. 21, p. 950, 1907. — Biedl und Kraus, Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 24, S. 258, 1910. — Dale, H. H., Journ. of Physiol. Vol. XXXIV, p. 163, 1906. — Dale, Journ. of Pharmakol. and exper. Therapeut. Vol. IV, Nr. 3, p. 167, 1913. — Dale and Laidlaw, P. P., Journ. of Physiol. Vol. XLV, p. 1, 1912 und Vol. XLI, p. 318, 1910. — Dixon, W. E. and Brodie, T. G., Journ. of Physiology Vol. XXIX, p. 97, 1903 und Journ. of Physiol. Vol. XXX, p. 476, 1904. — Dixon, W. E. and Ransom, Fr., Journ. of Physiol. Vol. XLV, p. 413, 1912. — Einthoven, W., Pflügers Arch. Bd. 51, S. 367, 1892. — Jackson, D. E., Journ. of Pharmak. and exper. Therapeut. Vol. III, p. 477, 1912, Vol. IV, p. 1, 33, 59 und 291, 1912/13. — Januschke, H. und Pollak, L., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 205, 1911. — Pal, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 5. — Trendelenburg, P., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 79, 1912.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Beiträge zur Pharmakologie der Lungengefäße.

Von

George Baehr (New-York) und **Ernst P. Pick.**

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die in der vorstehenden Mitteilung[1]) angewandte Methode, die überlebende, künstlich geatmete Meerschweinchenlunge vom Pulmonalkreislauf aus mit Stoffen durchzuspülen, welche die Bronchialmuskulatur direkt oder vom Nerven aus beeinflussen, legte es nahe, in einigen Versuchen auch die alte Frage über den Einfluß des Kontraktions- und Füllungszustandes der Lungengefäße auf die Atmung mittels dieser Versuchsanordnung zu studieren; insbesondere schien es möglich in bequemer Weise das Verhalten der Lungengefäße gegenüber Giften, welche einerseits die Bronchien kontrahieren, andererseits dilatieren, festzustellen. Während die Arbeiten von Einthoven, Dixon und Brodie, Januschke und Pollak, Jackson erwiesen haben, daß der insbesondere von v. Basch und M. Großmann angenommene ursächliche Zusammenhang zwischen der Stauung im Lungenkreislauf und der Lungenstarre nicht besteht und die Bronchialmuskulatur unabhängig von dem Füllungszustand der Gefäße die Größe der Atmung zu beeinflussen vermag, sind über die Reaktionsfähigkeit der Lungengefäße, speziell auf Gifte, die vom Nerven aus wirken, keine endgültigen Schlüsse möglich.

Bekanntlich kamen Brodie und Dixon auf Grund ihrer Durchströmungsversuche an Lungen zu dem Resultate, daß weder die Reizung sympathischer, noch vagaler Nervenfasern die Durchflußgeschwindigkeit in den Pulmonalgefäßen irgendwie beeinflußt, so daß

---

1) Baehr, G. u. Pick, E. P., Pharmakolog. Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge. Dieses Archiv, dieser Band, S. 41, 1913.

diese wahrscheinlich keine Vasomotorenendigungen besitzen, während vor ihnen Bradford und Dean, sowie François Franck eine Versorgung der Lungengefäße mit Vasokonstriktoren annahmen; entgegen den Befunden von Brodie und Dixon, die nach Injektion von Adrenalin, Pilokarpin und Muskarin eine Erweiterung der Lungengefäße bei Katzen, Hunden und Kaninchen erhielten, will Tribe bei Benutzung derselben Versuchsanordnung nach Applikation von Nebennierenextrakt, kristallinischem Adrenalin, sowie »Hemisine« eine deutliche Konstriktion der Lungengefäße erhalten haben; die gegensätzliche Angabe von Brodie und Dixon beruhe auf der Chloretonwirkung ihrer Adrenalinchloridlösungen.

Unsere Versuchsanordnung geht aus der vorhergehenden Mitteilung hervor; durch die in der Pulmonalarterie eingebundene Kanüle passiert die aus dem System der Mariottschen Flaschen einströmende Flüssigkeit den Lungenkreislauf und fließt durch eine in dem linken Vorhof eingebundene Kanüle tropfenweise aus. Die in der Zeiteinheit austretende Tropfenzahl ist unter sonst gleichen Bedingungen, ähnlich wie bei dem Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, für die Beurteilung des jeweiligen Kontraktionszustandes der Lungengefäße verwertbar; es ist selbstverständlich, daß Eintreten von Lungenödem ein derartiges Meerschweinchen-Lungenpräparat unbrauchbar macht. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde auch hier stets die Tyrodesche Flüssigkeit ohne Zuckerzusatz verwendet, in welcher die zu untersuchenden Stoffe gelöst worden waren.

Es wurde bereits früher erwähnt, daß Durchströmung der Meerschweinchenlunge mit 1‰iger Bariumchloridlösung innerhalb 1 bis 2 Min. nicht allein Lungenstarre, sondern auch einen mächtigen Gefäßkrampf herbeiführt, der die Tropfenzahl der ausfließenden Lösung sofort bis auf einige wenige Tropfen in der Minute vermindert; dieses Ergebnis, das auf direkte Wirkung des Bariumchlorids auf die glatte Muskulatur zurückzuführen ist, steht in Übereinstimmung mit den gleichen Beobachtungen von Brodie und Dixon.

Ähnlich wie Bariumchlorid verhielt sich auch 2‰ige Lösung von vanadinsaurem Natrium, unter dessen Wirkung die Tropfenzahl unter gleichzeitigem Eintreten der Lungenstarre innerhalb von 3 Min. von 130 Tropfen auf 6 Tropfen pro halbe Minute herabsank; auch hier trat also infolge direkter Muskeleinwirkung ein mächtiger Gefäßkrampf ein.

Von den uns hier interessierenden Substanzen waren es vor allem jene, welche, wie wir früher gesehen haben, durch Erregung der Vagusendigungen beim Durchströmen des Lungenpräparates einen

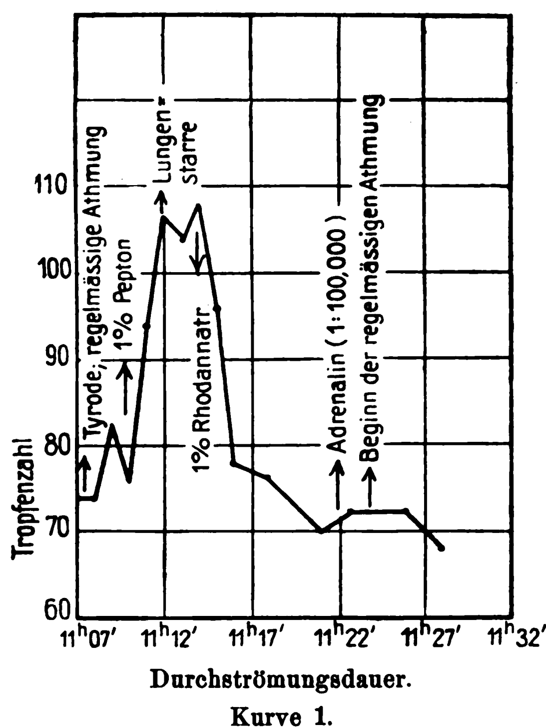
Bronchialkrampf erzeugen, wie Pepton (Witte), Histamin (Imadazol Roche), Pilokarpin (Piloc. hydrochlor), andererseits solche, welche durch Erregung der sympathischen Dilatatorenendigungen den Bronchialkrampf lösen, wie Adrenalin (Adrenalin-Chlorid Parke, Davis & Co.) und Koffein (Coff. natriobenzoic.); daneben prüften wir auch das Verhalten von Strychnin (Str. nitric.) und Rhodannatrium, zwei Substanzen, die sich gegenüber der Bronchialmuskulatur als indifferent erwiesen hatten.

Die mit diesen Substanzen erhaltenen Resultate gehen aus den folgenden Versuchsprotokollen und Kurven hervor, die als Beispiele für andere ähnliche, hier nicht näher angeführte Versuchsreihen gelten sollen.

Versuch I.

Durchströmung der Meerschweinchenlunge mit Tyrode — Pepton — Rhodannatrium — Adrenalin.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Tropfenzahl in 1 Min.	Zustand der Lunge
Tyrodesche Lösung	11,08 Uhr	74	regelmäßige Atmung
» »	11,09	82	» »
» »	11,10	76	» »
1%ige Wittepeptonlösung in Tyrode	11,11	94	» »
»	11,12	106	Totale Lungenstarre
»	11,13	104	» »
»	11,14	108	» »
1%ige Rhodannatriumlösung in Tyrode	11,15	96	» »
»	11,16	78	» »
»	11,18	76	» »
»	11,21	70	» »
Adrenalinlösung 1:100000 in Tyrode	11,23	72	» »
»	11,24	72	Lungenstarre gelöst, Atmung wieder voll und regelmäßig
»	11,25	72	»
»	11,26	72	»
»	11,28	68	»



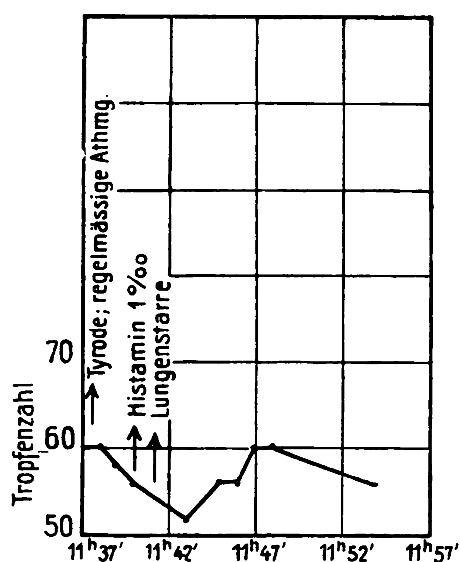
Durchströmungsdauer.

Kurve 1.

Versuch II.

Durchströmung der Meerschweinchenlunge mit Tyrode — Histamin.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Tropfenzahl in 1 Min.	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	11,38 Uhr	60	Volle regelmäßige Atmung
»	11,39	58	»
Histaminchlorid 1‰ (Imidazol Roche) in Tyrode	11,40	56	»
»	11,43	52	11,41 Uhr vollständiger Bronchialkrampf
»	11,45	56	»
»	11,46	56	»
»	11,47	60	»
»	11,48	60	»
»	11,54	56	»

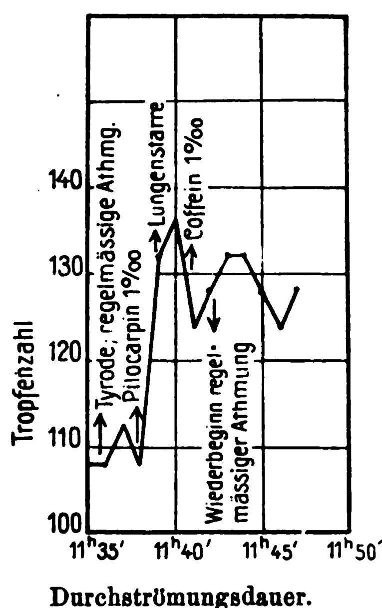


Durchströmungsdauer.
Kurve 2.

Versuch III.

Durchströmung der Meerschweinchenlunge mit Tyrode — Pilocarpin — Koffein — Tyrode.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Tropfenzahl in 1 Min.	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	10,36 Uhr	108	volle regelmäßige Atmung
»	10,37	112	»
Pilocarpin hydrochl. 1‰ in Tyrode	10,38	108	»
»	10,39	132	totale Lungenstarre
»	10,40	136	»
Coffeinum natr. benz. 1‰ in Tyrode	10,41	124	»
»	10,42	128	Lungenstarre gelöst, volle regelmäßige Atmung
»	10,43	132	»
»	10,44	132	»
Tyrodelösung	10,45	128	»
»	10,46	124	»
»	10,47	128	»



Durchströmungsdauer.
Kurve 3.

Versuch IV.

Durchströmung der Meerschweinchenlunge mit Tyrode — Strychnin.

Durchströmungsflüssigkeit	Durchströmungsdauer	Tropfenzahl in 1 Min.	Zustand der Lunge
Tyrodelösung	10,50 Uhr	50	volle regelmäßige Atmung
»	10,51	44	»
1‰ Strychnin. nitr. in Tyrode	10,52	40	»
»	10,54	40	»
»	10,56	44	»
»	10,58	44	»
»	11,02	40	»
»	11,03	44	»

Eine Übersicht der angeführten Versuche lehrt vor allem, daß **zwischen dem Entstehen und Lösen der Lungenstarre und dem Kontraktionszustande der Pulmonalgefäße bei den vom Nerven aus wirkenden Substanzen keine Beziehung besteht.** Wir sehen wohl nach Einwirkung von Pepton (Versuch I, Kurve 1), sowie Pilokarpin (Versuch III, Kurve 3) eine Erweiterung der Pul-

monalgefäße eintreten und gleichzeitig den Bronchialkrampf einsetzen; daß jedoch beide Erscheinungen voneinander völlig unabhängig verlaufen, zeigt einmal, daß die kräftige bronchokonstriktorische Histaminwirkung ohne wesentliche Veränderung an den Lungengefäßen sich abspielen kann (Versuch II, Kurve 2) und daß die Verengerung der Lungengefäße, wie wir sie nach vorangegangener Peptonwirkung durch 1%ige Rhodannatriumlösung erzeugten, keine Änderung der Peptonstarre bewirkte (Versuch I, Kurve 1). Insbesonders aber geht die Aufhebung des Bronchospasmus durch Adrenalin (Versuch I, Kurve 1) und Koffein (Versuch III, Kurve 3) mit keiner merklichen Konstriktionsänderung an den Pulmonalgefäßen einher. Man kann daher schließen, daß sowohl das Eintreten des Bronchialkrampfes, als auch dessen Lösung, herbeigeführt durch Mittel, welche die Vaguskonstriktoren und die Sympathikusdilatatoren erregen, von dem Kontraktionszustande der Pulmonalgefäße in weiten Grenzen unabhängig ist, zum Unterschiede von dem die Bronchial- und Gefäßmuskulatur in gleicher Weise direkt kontrahierenden Baryt- und Vanadiumsalzen.

Was die Einwirkung der untersuchten Substanzen auf die Gefäße des Lungenkreislaufes anlangt, so sahen wir bei der Pepton- und Pilokarpindurchströmung, ähnlich wie bei den Froschgefäßen (Handovsky und Pick, Fröhlich und Pick), eine, wenn auch nicht sehr große, so immerhin deutliche Vasodilatation der Lungengefäße eintreten, ein Befund, der bezüglich des Pilokarpins mit der gleichen Angabe von Brodie und Dixon übereinstimmt. Dagegen hatte Adrenalin in der von uns angewandten Verdünnung 1:100000 keinen merklichen Einfluß auf den Tonus der Lungengefäße. Ähnlich unwirksam auf die Lungenblutgefäße erwies sich auch die 1‰ige Histaminchloridlösung, die beim Frosch eine mächtige Erschlaffung der Extremitätengefäße und auch bei den Karnivoren eine Gefäßerweiterung, besonders des Splanchnikusgebietes, herbeiführt. Ebenso hatte Koffein in unseren Versuchen keine auffallende Beeinflussung des Tonus der Lungengefäße bedingt im Gegensatze zu der eklatanten erschlaffenden Wirkung auf die Bronchialmuskulatur und die Koronargefäße. Die 1‰ige Strychninlösung erwies sich in gleicher Weise wie für die Bronchialmuskulatur auch für die Lungenblutgefäße bei der Durchströmung als wirkungslos.

Diese Resultate führen zur Annahme, daß die Blutgefäße der sonst äußerst empfindlichen überlebenden Meerschweinchenlunge, wenn überhaupt, nur in sehr bescheidenem Maße durch Stoffe, welche auf Nervenendigungen wirken, zu beeinflussen sind und daß wir vorläufig, in Übereinstimmung

mit Brodie und Dixon, keinen Grund haben, vasokonstriktorische Endigungen in den Lungengefäßen zu postulieren; ob Vasodilatatoren in den Lungengefäßen unter gewissen Bedingungen eine Rolle spielen, sollen noch weitere Versuche ergeben.

Literatur.

v. Basch, S., Wiener med. Blätter 1887, S. 465 u. 1888, Nr. 17, 23 u. 24. — Bradford and Dean, zit. nach Brodie and Dixon. — Brodie and Dixon, Journ. of Physiolog. Vol. XXX, p. 476, 1904. — Dixon and Brodie, Journ. of Physiolog. Vol. XXIX, p. 97, 1903. — Einthoven, W., Pflügers Archiv, Bd. 51, S. 367, 1892. — François Franck, Arch. de Physiolog. T. XXI, p. 544, 1889 und T. XXII, p. 546, 1890. — Großmann, M., Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12, S. 550, 1887; Bd. 16, S. 161 u. 270, 1889; Bd. 20, Heft 4—6; Bd. 27; Bd. 62, S. 238, 1907. — Januschke, H. und Pollack, L., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 205, 1911. — Jackson, D. E., Journ. of Pharmakol. and Exper. Theraptc. Vol. IV, p. 59 u. 291, 1912/13. — Tribe, E. M., Journ. of Physiolog. Vol. XLV, Proceedings p. XX, 1912.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über Entgiftung der peptischen Eiweißspaltungsprodukte durch Substitution im zyklischen Kern des Eiweißes.

Von

George Baehr (New-York) und **Ernst P. Pick.**

(Mit 7 Kurven im Text.)

Bekanntlich entstehen durch die peptische Verdauung einer Reihe von ungiftigen Eiweißkörpern Stoffe, welche nach intravenöser Injektion bei manchen Tieren, insbesondere beim Hunde und Meerschweinchen, verschieden verlaufende typische Vergiftungsbilder erzeugen, die sogenannte Peptonvergiftung, welche in ihrem Ablaufe eine große Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen Phänomen darbietet. Über die Natur dieser Substanzen, die nach älteren französischen Untersuchungen beim Hunde zur Bildung eines eigenartigen Giftes in der Leber führen sollen, ist trotz zahlreicher Untersuchungen keine Klarheit erzielt worden. Während die älteren Autoren (Schmidt-Mühlheim, Fano, Pollitzer) an der Albumosennatur dieser Gifte festhielten, zeigten die Untersuchungen von Pick und Spiro[1]), daß sowohl die blutdrucksenkende als auch die antikoagulierende Wirkung der Pepsinverdauungsprodukte (Peptozym) nicht an die Anwesenheit von Albumosen und Peptonen geknüpft ist, ein Befund, der später auch von Popielski[2]) bei der Untersuchung des sogenannten Vasodilatins bestätigt wurde. In neuerer Zeit haben Schittenhelm und Weichardt[3]) auf Grund zahlreicher eigener Versuchsreihen und im Anschluß an die älteren Beobachtungen von Kossel und Thompson[4]) über die Giftigkeit der Protamine die Meinung vertreten, daß ins-

---

1) Pick, E. P. und Spiro, K., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 31, S. 235, 1900/1901; s. hier die ältere Literatur.

2) Popielski, L., Pflügers Archiv Bd. 126, S. 483, 1909; Bd. 128, S. 191, 1909.

3) Schittenhelm, A. und Weichardt, W., Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therapie Bd. 11, S. 69, 1912.

4) Thompson, W. H., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 29, S. 1, 1900.

besondere die diaminosäurereichen Eiweißkörper Anlaß zur Bildung giftiger Spaltungsprodukte geben, während Peptone, welche wesentlich oder vollständig aus Monoaminosäuren bestehen (Peptone aus Seide, Casein, Roßhaar und Edestin) in ihrer biologischen Wirkung völlig indifferent sind. Endlich glaubt de Waele, daß die Peptonwirkung hauptsächlich eine Aminosäurewirkung sei, eine Ansicht, welche vorläufig einer Begründung entbehrt, da dem Pepsinferment, durch welches die toxischen Produkte entstehen, nach bisherigen Erfahrungen die Fähigkeit, aus Eiweiß Aminosäuren abzuspalten, völlig abgeht, und das Aminosäuren abspaltende Trypsinferment gerade die spezifische Peptongiftigkeit der Eiweißspaltungsprodukte zerstört; zudem haben jüngst angestellte Beobachtungen von v. Knaffl-Lenz und Pick[1]) gelehrt, daß die Peptonwirkung den der Plasteinbildung noch fähigen, hochmolekularen Eiweißspaltungsprodukten zukommt.

Die verschieden gedeutete Beobachtung, daß nicht alle genuinen Eiweißkörper giftige Pepsinspaltungsprodukte liefern, war Anlaß zu untersuchen, in welcher Weise jene Eiweißkörper, aus denen sonst giftige Verdauungsprodukte gebildet werden können, verändert werden müssen, damit sie nunmehr ungiftige Spaltungsprodukte liefern. In dieser Richtung war besonders lehrreich das Verhalten der Gelatinosen, welche schon Chittenden, Mendel und Henderson[2]) unwirksam fanden und die in chemischer Hinsicht durch den Mangel an zyklischen Verbindungen ausgezeichnet sind. Wissen wir ja, daß gerade die Anwesenheit von aromatischen und heterozyklischen Komplexen in den Eiweißkörpern von ausschlaggebender Bedeutung nicht allein für die Bewertung der Eiweißkörper als Nahrungsmittel ist, sondern daß auch gewisse Giftwirkungen bzw. Antigenwirkungen der Eiweißkörper durch Eingriffe, welche die zyklischen Kerne ändern, modifiziert werden können (Obermayer und Pick[3])); auch die merkwürdige Eigenschaft des Blutplasmas vorbehandelter Tiere, Eiweißkörper zu spalten, versagt gegenüber derart veränderten (z. B. jodierten) Eiweißkörpern (Abderhalden[4])). Es lag demnach nahe, an Eiweißkörpern derartige Eingriffe vorzunehmen, welche imstande wären, die zyklischen Verbindungen der Eiweißkörper zu ändern; von derartigen Prozessen kam für uns das Jodieren, Nitrieren und Diazo-

---

1) v. Knaffl-Lenz und Pick, Dieses Archiv Bd. 71, S. 298, 1913.

2) Chittenden, Mendel und Henderson, Americ. Journ. of Physiolog. Bd. 1, S. 255, 1898; Bd. 2, S. 157, 1899.

3) Obermayer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 12.

4) Abderhalden, E., Schutzfermente des tier. Organismus. Berlin bei J. Springer 1912, S. 51.

tieren in Frage, wodurch neben den anderweitigen Veränderungen hauptsächlich in den aromatischen, teils auch in den heterozyklischen Kernen des Eiweißes eine Substitution Platz greift[1]). Die durch die ebengenannten Verfahren gewonnenen Eiweißderivate wurden nach entsprechender Reinigung der peptischen Verdauung unterworfen und die erhaltenen Spaltungsprodukte am Tiere auf ihre Giftwirkung geprüft. Hierbei kam neben der charakteristischen Wirkung auf den Blutdruck und die Blutgerinnung am Hunde, die typische bronchokonstriktorische Wirkung der Pepsinspaltprodukte auf die Meerschweinchenlunge in Frage; außerdem untersuchten wir, in welcher Weise das Kaltblüterherz und Froschblutgefäße mit unseren Spaltprodukten reagieren, da einerseits Heffter[2]) bei Durchblutung des Froschherzens mit Pepton am Williamschen Apparat diastolischen Herzstillstand beobachtete, andererseits nach Handovsky und Pick[3]) Wittepeptonlösungen regelmäßig Blutgefäße des Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparates, insbesondere nach vorheriger Adrenalinkonstriktion, beträchtlich dilatieren.

Methodik.

Als Ausgangsmaterial bei der Darstellung unserer Eiweißpräparate benutzten wir zumeist Pferdeserum, aus dem schon durch kurze peptische Verdauung typisch giftig wirkende Verdauungsgemische erhalten werden können.

Jodiert wurde nach der von Hofmeister[4]) angegebenen Methode: In 200 ccm Pferdeserum wurden 7,2 g Jodkali und 3,6 g jodsaures Kali gelöst, die Flüssigkeit mit etwa 2—3 ccm konzentrierter Schwefelsäure unter Umrühren versetzt und etwa 4—5 Stunden unter Rückflußkühler auf dem Wasserbade gekocht; die Jodierung geht unter diesen Bedingungen zumeist unter reichlicher Entwicklung freien Jods, das im Kühler sublimiert, vor sich. Nach Ablauf der Reaktion wurde der unlösliche Teil, der nahezu die gesamte jodierte Substanz repräsentierte, abfiltriert, mit essigsäurehaltigem Wasser gewaschen, dann in Ammoniak gelöst, filtriert und mit Essigsäure gefällt; diese Prozedur wurde bis zur völligen Entfernung des freien Jods wieder-

---

1) Siehe Pauly und Gundermann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 41, S. 3999, 1908; ferner Oswald, A., Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 62, S. 399, 1909; ferner Neuberg, Bioch. Zeitschr. Bd. 6, S. 276, 1907; Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 76, 291, 1912.

2) Heffter, A., Dieses Archiv Bd. 29, S. 50.

3) Handovsky und Pick, Dieses Archiv Bd. 71, S. 89, 1913.

4) Hofmeister, Fr., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 24, S. 159.

holt; das Filtrat enthielt neben anorganischen Salzen nur Spuren organischer Substanz und wurde nicht weiter verarbeitet. Das so erhaltene Jodeiweiß wurde in 4‰iger Salzsäure aufgeschwemmt und mit 1 g Pepsin Fairchild 4 Tage bei 37° verdauen gelassen; die entstandene Lösung wurde von den geringen Resten etwa unverdauten Eiweißes abfiltriert, mit Soda neutralisiert und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Dieses Verdauungsgemisch löste sich glatt in Wasser und ließ sich durch Säurezusatz in zwei Fraktionen, einen säurefällbaren und einen säurelöslichen Anteil, trennen. Sowohl das Gemenge als auch die getrennten Fraktionen wurden der biologischen Prüfung unterworfen.

Bei der Nitrierung wurde nach v. Fürths[1]) Angaben verfahren, indem wir in 200 ccm konzentrierte Salpetersäure nach Harnstoffzusatz langsam unter Umrühren 200 ccm Pferdeserum einfließen ließen; nach völliger Lösung des ausgeflockten Eiweißes wurde die Flüssigkeit in 5 l H_2O eingegossen, das ausgeschiedene Nitroprodukt abfiltriert, zwischen Filterpapier abgepreßt, in Soda gelöst, filtriert und mit Essigsäure gefällt; nach wiederholter Lösung und Fällung wurde das Präparat in 200 ccm 4‰iger Salzsäure mit 2 g Pepsin einer viertägigen Verdauung im Brutschrank unterworfen. Das Verdauungsgemisch wurde mit Soda neutralisiert und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Dieses Präparat diente zu den weiter unten angeführten Versuchen.

Die Darstellung der Eiweißdiazoprodukte fand nach Obermayer[2]) derart statt, daß 200 ccm Pferdeserum mit 50 g Natrium nitrosum und 200 ccm 10%iger Schwefelsäure in einem hohen mit einer Glasplatte bedeckten Glaszilinder 24 Stunden im Dunkel der Reaktion überlassen wurden; zur Abscheidung des Diazoproduktes wurde hierauf die Flüssigkeit in eine große Menge Wasser eingegossen, das an der Flüssigkeitsoberfläche sich sammelnde gelb gefärbte Produkt abgehoben, zwischen Filtrierpapier scharf abgepreßt und wie oben einer dreitägigen Pepsinsalzsäure — (2 g Pepsin in 200 ccm 4‰iger Salzsäure) — Verdauung bei 37° ausgesetzt; die erhaltene Verdauungsflüssigkeit wurde nach Neutralisation auf dem Wasserbade zur Trockne eingeengt.

Die chemische Charakterisierung der peptischen Spaltprodukte ergab, daß in allen Fällen Gemische von mit Ammonsulfat aussalz-

1) O. v. Fürth, Über die Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Straßburg 1899.

2) Obermayer, Fr., Berichte d. Deutschen chem. Ges. 1894, Bd. 27, Ref. S. 354.

baren Albumosen und weiter gespaltenen, nicht mehr durch Salzsättigung abscheidbaren Peptonen vorlagen. Die Albumosen waren sowohl primäre wie sekundäre Albumosen; die intensive Biuretreaktion gebenden Peptonfraktionen enthielten mit Gerbsäure fällbare Körper und wurden auch mit anderen Alkaloidreagentien, wie z. B. mit Jodquecksilberkalium, ausgefällt. Die Millonsche Reaktion blieb bei den jodierten, nitrierten und diazotierten Verdauungsgemischen negativ. Bemerkenswert ist, daß die jodierten Verdauungsprodukte einen Gehalt von 2,89% an festgebundenem Jod enthielten, während das als Ausgangsmaterial benutzte Jodeiweiß einen solchen von 9,10% aufwies; es wurde daher schon bei der Pepsinsalzsäureverdauung ein großer Teil des festgebundenen Jods abgespalten. Daß bei der natürlichen Verdauung im Magendarmkanal die Hauptmenge des Jods aus den Jodeiweißkörpern in Form von Jodalkali abgespalten wird, haben v. Fürth und M. Friedmann[1]) beobachtet.

Die Applikation der geprüften Präparate erfolgte intravenös in die Vena jugularis der teils dezerebrierten, teils ätherisierten, durch eine Trachealkanüle künstlich geatmeten Hunde; die Blutentnahme fand aus der Vena cruralis statt. Als Minimaldosis wurden 0,3 g pro kg Hund, meistens jedoch eine größere Menge der zu prüfenden Präparate verwendet. Die Prüfung auf Bronchospasmus geschah durch Injektion von 0,5 g Substanz in die Vena jugularis der aufgebundenen Meerschweinchen im Gewichte von 250—300 g.

Versuche.

I. Wirkung der peptischen Spaltprodukte des Jodeiweißes.

a) Versuche an Hunden.

Als Beispiel mehrerer gleichartiger Versuche sei in folgendem das Protokoll eines Versuches wiedergegeben, welcher mit der Lösung des gesamten, nach 4½ tägiger Pepsinsalzsäurespaltung gewonnenen Verdauungsgemisches angestellt worden war.

Versuch vom 12. III. 1913. Ein Hund von 11 kg Gewicht wird unter Äthernarkose dezerebriert und künstlich geatmet: Präparation der linken Karotis behufs Blutdruckmessung, der rechten Vena jugularis zur intravenösen Injektion und der rechten A. femoralis behufs Blutentnahme. Das Verhalten des Blutdruckes und der Blutgerinnung geht aus folgender Tabelle hervor. Die Blutgerinnungszeit wurde an einer etwa 1 ccm fassen-

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Schmiedeberg-Festschrift S. 214, 1908.

den, aus der Vena femoralis mittelst eingebundener Kanüle in eine Eprouvette entleerten Blutprobe bestimmt, wobei die völlige Gerinnung als Endpunkt angenommen wurde.

Tabelle 1.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck in mm Hg	Gerinnungszeit
12,33 Uhr		140	6 Min.
12,34	3,3 g Jodeiweiß-Pepsinverdauungsprodukte in 20 ccm Kochsalzlösung	120	
12,37	—	130	3 »
12,41	—	130	4 »
12,48	—	—	1/2 »
12,54	—	—	1 1/2 »
1,00	—	156	—
1,01	2,0 g Wittepeptons in 12 ccm Kochsalzlös	—	— —
1,02	—	60	—
1,07	—	40	bleibt ungerinnbar
1,12	—	30	» »

Man ersieht, daß trotz der großen intravenös beigebrachten Dosen von Jodpeptonen der Blutdruck von 140 mm Quecksilberhöhe nur unmittelbar nach der Injektion eine geringe, wohl auf Herzwirkung zurückzuführende Senkung von 20 mm darbot und bereits nach 3 Min. wiederum die Höhe von 130 mm Quecksilber erreichte. Die Gerinnung wurde beschleunigt. Erst die nachfolgende Injektion von 2 g Wittepepton brachte die typische Shockwirkung mit gleichzeitiger Ungerinnbarkeit des Blutes hervor.

Wie bereits erwähnt, ließen sich die Pepsinverdauungsprodukte der Jodeiweißkörper durch Essigsäurefällung in eine, die Hauptmenge der Verdauungsprodukte umfassende säurefällbare und eine säurelösliche Fraktion trennen; da die Möglichkeit bestand, daß einander beide Fraktionen in ihrer Wirkungsweise beeinflussen könnten, wurde jede für sich untersucht; es ergab sich, daß weder der säurefällbare Anteil, noch der säurelösliche Rest eine »Pepton«-Wirkung erzeugten und daß sie auch gegen eine nachträgliche Wittepeptoninjektion eine Immunität nicht hervorriefen. (S. Figur Nr. 1 und Nr. 3). In bezug auf die Blutgerinnung wurde auch hier festgestellt, daß durch die intravenöse Applikation dieser Jodeiweißprodukte die Gerinnung bedeutend beschleunigt wurde, so daß unmittelbar nach der Blutentnahme die

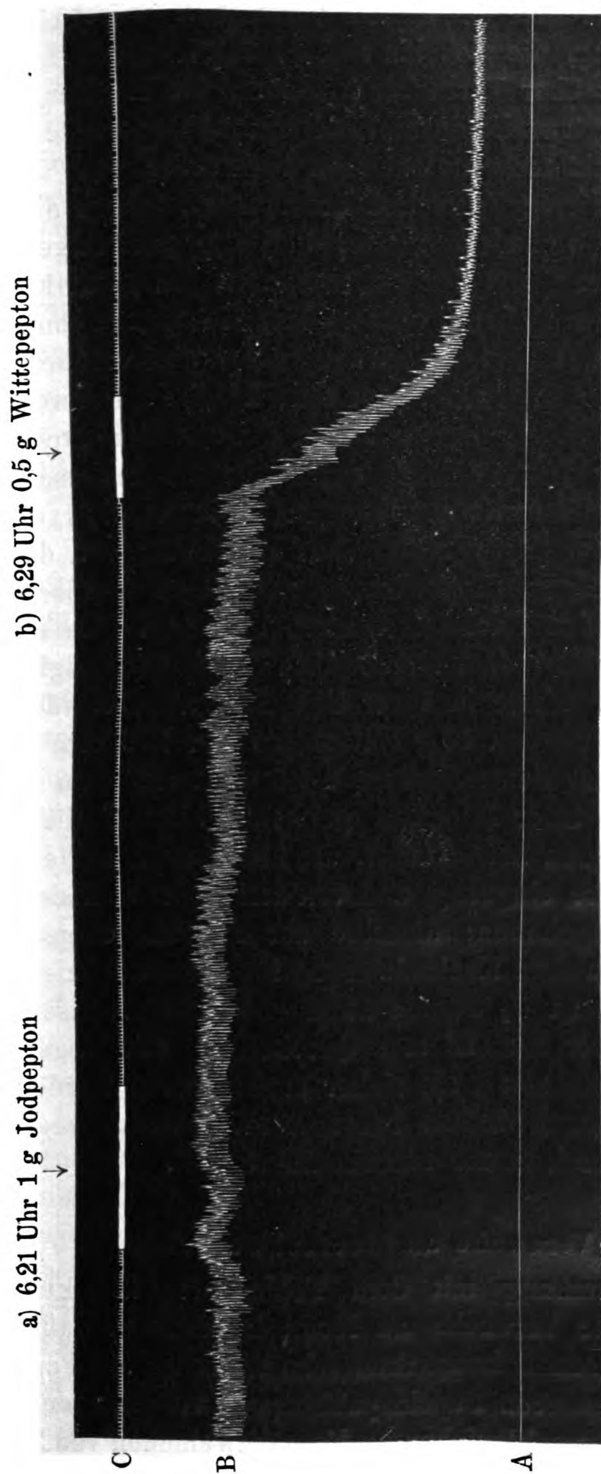


Fig. 1. Hund, 1800 g schwer; Athernarkose. Bei a) intravenöse Injektion von 1 g Jodpepton ohne Blutdruckwirkung; bei b) 0,5 g Wittepepton mit charakteristischer Blutdruckwirkung. A = Abszisse; B = Blutdruck aus der Karotis; **C = Zeitmarkierung in Sekunden.**

Gerinnung der aufgefangenen Blutprobe eintrat; die spätere Wittepeptonapplikation führte in diesen Versuchen wiederum eine Gerinnungsverzögerung, die sich bis auf 20 Min. belief, herbei. Doch verfügen wir auch über Versuche, in denen die Wirkung des später injizierten Wittepeptons die durch »Jodpeptone« erzeugte Gerinnungsbeschleunigung nicht mehr aufzuheben vermochte.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß durch die Jodierung das Eiweiß derart verändert wurde, daß die nachfolgende Pepsinverdauung keine im Sinne des Peptonshocks giftig wirkenden Spaltungsprodukte mehr liefern konnte. Man hätte annehmen können, daß bei dem von uns eingeschlagenen Jodierungsverfahren, bei welchem eine 4stündige Einwirkung der etwa 1 %igen Schwefelsäure auf das Eiweiß in der Wärme stattgefunden hatte, die Säure für die gefundene Änderung hauptsächlich verantwortlich zu machen wäre. Indeß hatten schon ältere Untersuchungen (Pick und Spiro[1]) ergeben, daß selbst die durch Säurespaltung aus Eiweißkörpern dargestellten Produkte typische Peptonshockwirkung auszulösen vermochten; überdies konnten wir den Nachweis führen, daß auch die schon gebildeten giftigen Pepsinverdauungsprodukte durch nachträgliche Säurewirkung in keiner Weise in ihrer Giftigkeit abgeschwächt werden. Zu diesem Behufe wurden 10 g Wittepepton in 100 ccm Wasser mit 3 ccm konzentrierter Schwefelsäure 4 Stunden auf dem Wasserbade in einem Kolben unter Rückfluß gekocht, hierauf die Säure mit Natronlauge und Soda neutralisiert, die Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Syrupdicke eingeengt und von den auskristallisierten Salzen die Mutterlauge abgehoben; dieselbe zur Trockne eingedampft und zu 0,3 g pro kg Hund in Kochsalzlösung intravenös injiziert, erzeugte eine typische, nahezu $1/2$ Stunde anhaltende Blutdrucksenkung (von 128 mm Quecksilber auf 28 mm Quecksilber) mit Ungerinnbarkeit des Blutes. Es kann somit als sicher angenommen werden, daß die durch Jodierung des Eiweißes hervorgerufene Entgiftung nicht auf eine Zerstörung durch Säure zurückzuführen ist.

b) Versuche an Meerschweinchen.

In Übereinstimmung mit dem Fehlen der Shockwirkung an Hunden zeigten die Versuche an Meerschweinchen, daß die sonst charakteristische bronchokonstriktorische Wirkung der Pepsinverdauungsprodukte bei unseren Pepsinspaltkörpern vollkommen fehlte. In keinem einzigen der zahlreichen an Meerschweinchen von 250—300 g

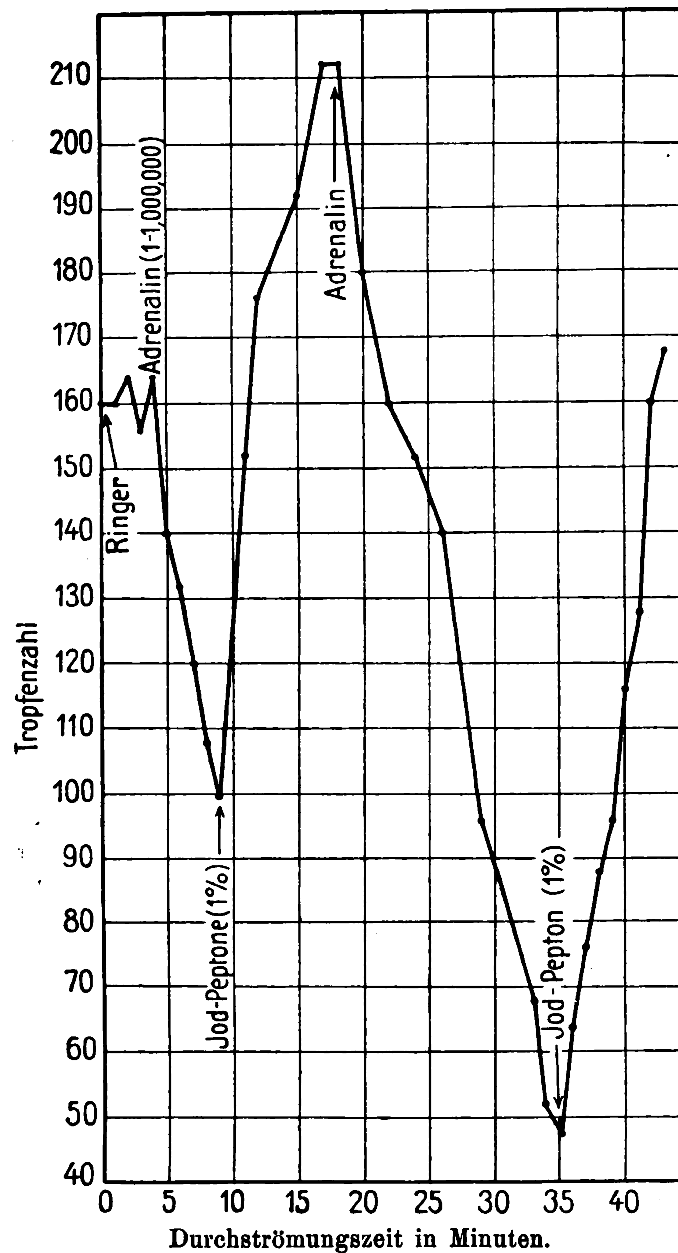
1) a. a. O.

ausgeführten Versuche, in denen zumeist Mengen von 0,5 g der Jodeiweißverdauungsprodukte intravenös injiziert worden waren, konnten Erscheinungen des Bronchospasmus beobachtet werden. Die mit dem gesamten Verdauungsgemisch, sowie mit der säurefällbaren Fraktion desselben behandelten Tiere zeigten merkwürdigerweise einige Minuten nach der Injektion einsetzende allgemeine Mattigkeit und Schwäche der Extremitäten, die progredient zunahm, so daß die Tiere ihre Bewegungsfähigkeit einbüßten, ohne daß aber Zeichen irgendwelcher Atemnot zu beobachten waren. Die mit den relativ sehr hohen Dosen gespritzten Tiere gingen nach 20—25 Minuten bei schlagendem Herzen zugrunde; die Sektion zeigte weder Lungenveränderungen, noch andere auffallende pathologische Merkmale. Das Filtrat der Säurefällung erwies sich bei den damit behandelten Meerschweinchen als völlig wirkungslos.

c) Versuche an Fröschen.

Die Prüfung der Pepsinverdauungsprodukte des Jodeiweißes wurde sowohl am Froschherzen mittelst des Williamschen Apparates, als auch an dem Gefäßsystem des Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparates durchgeführt. Zu diesem Behufe wurde eine 1%ige Lösung der Pepsinverdauungspräparate in Ringer hergestellt. Die Wirkung auf das isolierte Froschherz bestand darin, daß bei ungeänderter Schlagfrequenz schon nach einer Durchströmungsdauer von $^1/_2$ Minute eine rasch zunehmende ungemein auffällige Dilatation des Herzens eintrat, die zunächst die Vorhöfe und später den Ventrikel betraf. Bald darauf, etwa nach $1^1/_2$ Minuten, trat völliger diastolischer Stillstand ein. Wurde in diesem Zustand das Herz mit Ringer durchspült, so war es in der Regel möglich, dasselbe wieder zum Schlagen zu bringen, so daß nach 3—5 Minuten das Herz sowohl seinen normalen Tonus wie auch die ursprüngliche Schlagfrequenz zurückgewann. Die Durchströmung mit 1%iger Witte-Peptonlösung in Ringer in der Dauer von 10 Minuten vermochte keinerlei Änderungen am Herzen herbeizuführen. Von den zwei Fraktionen des Verdauungsgemenges hatte nur die säurefällbare eine analoge Wirkung. Dieser bemerkenswerte Einfluß der angewandten Jodpräparate auf das Herz dürfte nicht so sehr den Eiweißspaltungsprodukten als solchen zukommen, da es uns niemals gelungen ist, weder mit Wittepepton noch mit den später anzuführenden Nitro- und Diazopeptonverbindungen eine ähnliche Herzwirkung zu erzielen; es scheint vielmehr, daß es sich um eine spezifische Eigenschaft des Jodpeptons handle.

Die am Laewen-Trendelenburgschen Präparate ausgeführten Versuche ergaben, daß die Jodpeptone eine mächtige Dilatation



Durchströmungszeit in Minuten.

Fig. 2.

des durch Adrenalin verengten Gefäßsystems des Frosches in ähnlicher Weise herbeiführen, wie das Wittepepton (siehe Figur 2). Die Beobachtung zeigt, daß diese Vasodilatation beim Frosche

nicht zu identifizieren ist mit der Ausdehnung der Gefäße des Splanchnikusgebietes, die sich in der rapiden Blutdrucksenkung beim Hunde äußert, da die angewandten Jodpräparate die letztere Wirkung vermissen ließen. Es scheint somit, daß die Fähigkeit der »Peptone«, einerseits die Erweiterung der Bauchgefäße beim Hunde, andererseits die Erweiterung der Extremitätengefäße des Frosches zu bewirken, auf zwei völlig voneinander verschiedenen chemischen Eigenschaften der Peptone begründet ist.

II. Wirkung der peptischen Spaltprodukte des Nitroeiweißes.

a) Versuche am Hund und Meerschweinchen.

Die mit den peptischen Verdauungsprodukten des nitrierten Pferdeserumeiweißes ausgeführten Versuche glichen vollständig den eben beschriebenen Experimenten mit Jodpepsinpeptonen. Auch hier zeigte sich, wie aus dem wiedergegebenen Protokoll hervorgeht, welches mit anderen hier nicht mehr angeführten identisch ist, daß durch die Pepsinverdauung des Nitroeiweißes in unserem Sinne ungiftige Produkte entstehen, welche in den sonst gut wirksamen Dosen weder bei Hunden Blutdrucksenkung und Gerinnungshemmung, noch bei Meerschweinchen Bronchialkrampf hervorzurufen vermögen (s. Kurve Fig. 3).

Versuch vom 22. IV. 13. Hund 4 kg schwer, Äthernarkose; Blutdruckschreibung aus der Carotis sinistra, Blutentnahme aus der A. femoralis dex., Injektion in die V. jugul. dex.

Tabelle 2.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck in mm Hg	Gerinnungszeit
11,30 Uhr	—	—	2 Min.
11,31	1,2 g Nitropepton in 8 ccm physiol. Kochsalzlösung	140	—
11,32	—	150	—
11,35	—	150	1/2
11,36	1,2 g Jodpepton in 8 ccm physiol. Kochsalzlösung	150	—
11,37	—	140	—
11,38	—	—	sofort
11,41	—	140	sofort
11,42	0,9 g Nitropepton in 6 ccm physiol. Kochsalzlösung	140	—
11,42[5]	—	68	—
11,44	—	66	sofort
11,47	—	110	sofort

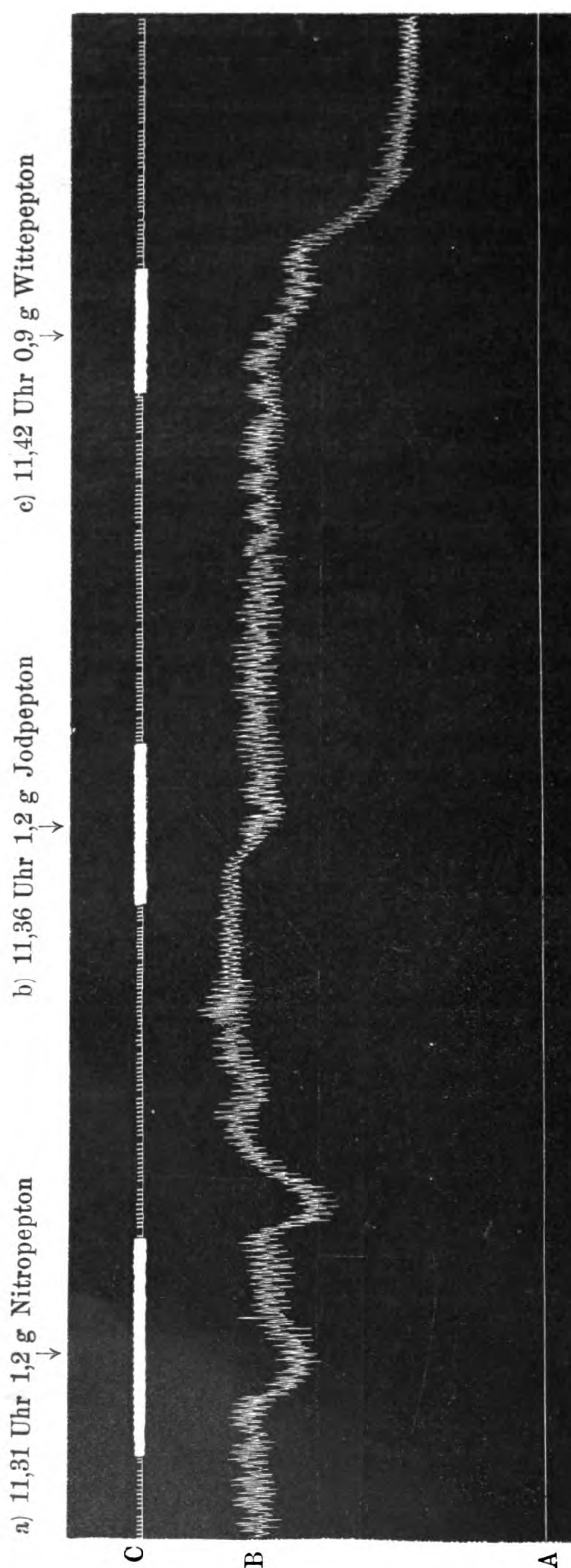


Fig. 3. Hund, 4 kg schwer; Äthernarkose, künstl. Atmung. Intravenöse Injektion von 1,2 g Nitropepton (bei a) und 1,2 g Jodpepton (bei b) bewirken keine Blutdrucksenkung; dagegen erzeugt intravenöse Injektion von 0,9 g Wittepepton (bei c) typischen Blutdruckabfall. A = Abzsisse; B = Blutdruck aus der Karotis; C = Zeitmarkierung in Sekunden.

Dieser Versuch ist bemerkenswert, weil er zeigt, daß weder Nitropepton, noch die nachfolgende Injektion von Jodpepton eine Immunität gegenüber Wittepepton in bezug auf die Blutdrucksenkung erzeugten. Die Gerinnung dagegen erscheint beschleunigt und konnte durch Wittepepton nicht mehr geändert werden, so daß aus diesen und anderen ähnlichen Versuchen der Schluß gestattet ist, daß die durch Wittepepton erzeugte Blutdrucksenkung und Blutgerinnungshemmung zwei voneinander unabhängig verlaufende Prozesse sind.

In Übereinstimmung mit den Versuchen am Hunde stehen, wie schon bemerkt, die Ergebnisse unserer Versuche mit intravenöser Injektion von Nitropepton an Meerschweinchen. Obwohl in diesen 0,5 g Nitropepton Meerschweinchen von 250 g intravenös beigebracht wurde, zeigten die Tiere keinerlei abnorme Erscheinungen und blieben gesund. Es unterscheidet sich demnach das Nitropepton auch in diesem Punkte durchaus vom Wittepepton, jedoch auch vom Jodpepton, dem gewisse auf die Jodkomponente zurückzuführende giftige Wirkungen zukommen.

a) Versuche am Frosch.

Die auch am Williamschen Apparate durchgeführte Untersuchung lehrte, daß das Froschherz von 1%iger Lösung des Nitropeptons sowohl in der Schlagfolge als auch im Tonus unbeeinflußt bleibt; dagegen zeigte ähnlich wie das Jodpepton auch das Nitropepton eine mächtige Dilatation der mit Adrenalin konstringierten Gefäße des Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparates, wie aus der beigegebenen Kurve Fig. 4 zu ersehen ist.

III. Wirkung der peptischen Spaltprodukte des diazotierten Eiweißes.

Alle mit diesen Körpern an Hunden, Meerschweinchen und Fröschen angestellten Versuche decken sich mit den eben angeführten Ergebnissen, die mit den Nitropeptonen gewonnen worden sind. In keinem Fall konnten wir auch hier eine Giftwirkung im Sinne eines Peptonshockes (s. folgendes Protokoll, Tabelle 3 und Kurve Fig. 5) beobachten, so daß auch durch den Diazotierungsprozeß eine Entgiftung des Eiweißes stattgefunden haben muß. Auch das Froschherz zeigte sich völlig unempfindlich gegenüber einer Durchströmung mit 1%igen Diazopeptonlösungen; wohl aber vermochten die letzteren ebenso wie auch die anderen substituierten Peptone die überlebenden, durch Adrenalin tonisierten Froschgefäße prompt zu dilatieren (s. Fig. 6).

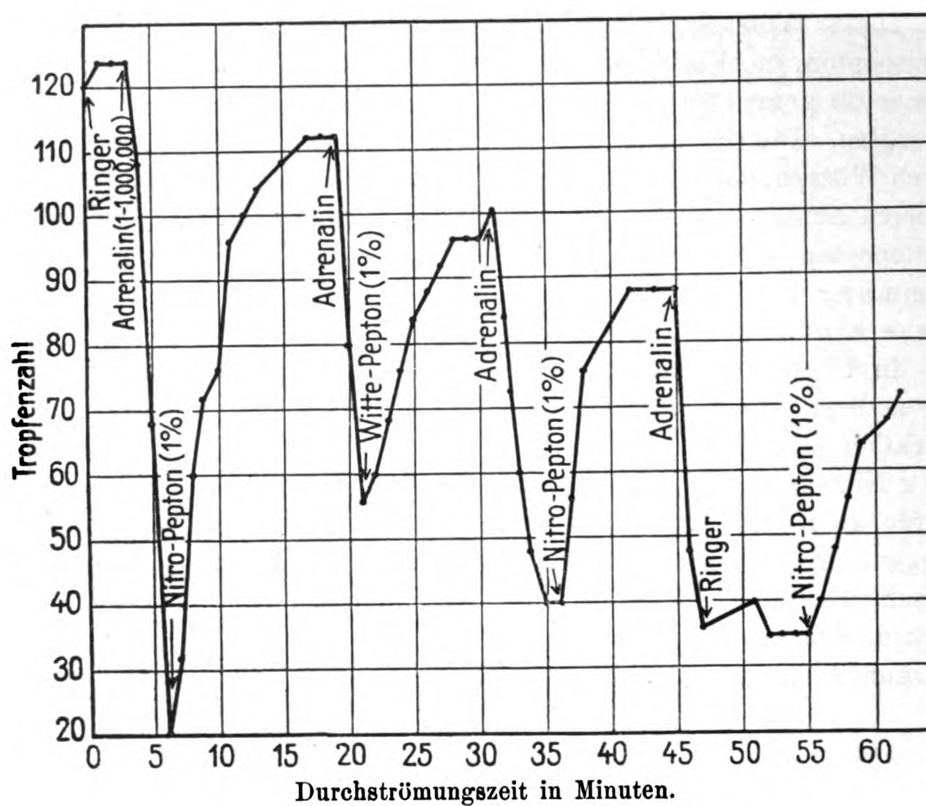


Fig. 4.

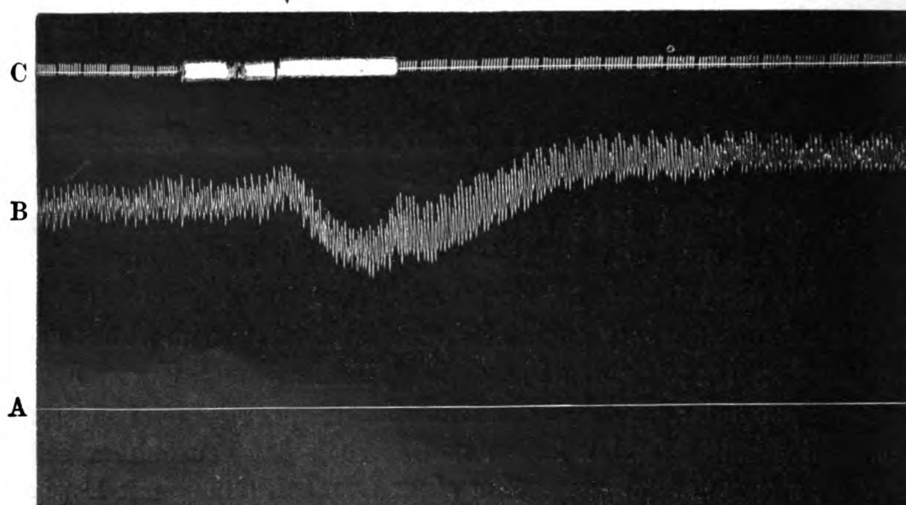
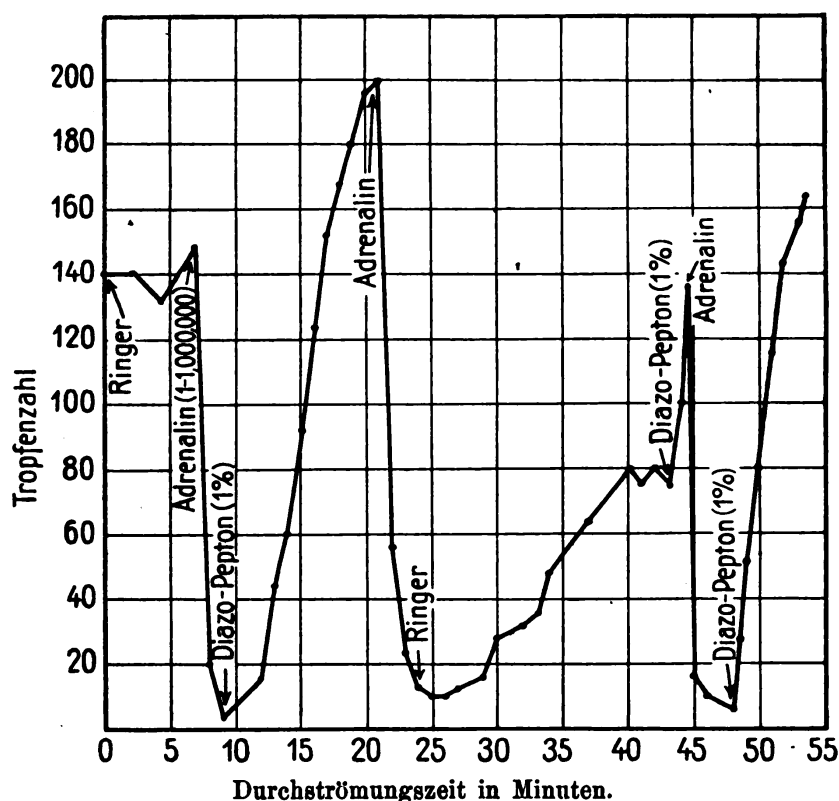


Fig. 5. Hund, 6,5 kg schwer; Äthernarkose; künstliche Atmung. Bei a) intravenöse Injektion von 2 g Diazopepton: Keine Peptonwirkung auf den Blutdruck. A = Abszisse; B = Blutdruck der Karotis; C = Zeitmarke in Sekunden.



Durchströmungszeit in Minuten.

Fig. 6.

Versuch vom 7. V. 1913. Hund 6,5 kg schwer, Äthernarkose, Versuchsanordnung wie vorher.

Tabelle 3.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck in mm Hg	Gerinnungszeit
4,57 Uhr	—	—	2½ Min.
5,08	2 g Diazopepton in 15 ccm physiol. Kochsalzlösung	150	—
5,09	—	168	—
5,11	—	168	½ »
5,17	—	—	sofort
5,20	—	154	sofort
5,25	—	152	sofort
:	:	:	:
:	:	:	:
5,55	—	65	sofort
5,56	2 g Wittepepton in 15 ccm physiol. Kochsalzlösung	—	—
5,57	—	20	1 Min.
6,08	—	18	bleibt ungerinnbar

Die obigen Resultate regten die Frage an, ob nicht durch die Abspaltung der Aminogruppen die eben erwähnte Entgiftung des Eiweißes herbeigeführt wird; bekanntlich werden durch die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Eiweißkörper die endständigen Aminogruppen abgespalten, eine Reaktion, welche nach v. Slyke[1]) u. A. so quantitativ vor sich geht, daß sie sogar zu einer Bestimmungsmethode dieser Gruppen Verwendung fand. Es war daher von Interesse zu untersuchen, ob nach Ausschaltung dieser Gruppen allein, ohne Beteiligung der bei der Diazotierung reagierenden zyklischen Kerne ebenfalls eine Entgiftung vor sich geht. Wir suchten dies dadurch zu erreichen, daß wir Eiweiß mit Formalin behandelten, wobei Formaldehyd mit den Aminogruppen Methylenverbindungen eingeht, so daß dieselben für gewisse biologische Reaktionen, wie z. B. für die Trypsinverdauung (Blum[2]), L. Schwarz[3])) ausgeschaltet werden. Dieses Formaldehydeiweiß wurde einer dreitägigen Pepsinsalzsäureverdauung unterworfen und die gebildeten Albumosen und Peptone nach vorhergehender Einengung des Verdauungsgemisches bis zur Trockne in Mengen von 0,2 g pro Kilo einem Hunde intravenös beigebracht.

Die Darstellung des Formaldehydeiweißes erfolgte derart, daß 200 ccm Pferdeserum mit 5 ccm 40%iger Formaldehydlösung auf dem Wasserbade eine zeitlang erwärmt worden waren, der überschüssige Formaldehyd wurde durch Fällung des Eiweißes mit Alkoholäther entfernt, der Eiweißniederschlag gut abgepreßt, an der Luft getrocknet, pulverisiert und wie oben der Pepsinsalzsäureverdauung unterworfen.

Es ergab sich, daß die Pepsinverdauungsprodukte des Formaldehydeiweißes[4]), selbst in kleineren Mengen als sie bei dem Diazoeiweiß zur Verwendung kamen, sowohl die charakteristische Blutdrucksenkung als auch eine totale Gerinnungshemmung nach intravenöser Injektion beim Hunde herbeiführten (s. folgendes Protokoll und Kurve Fig. 7), so daß man der Besetzung oder Abspaltung

1) D. van Slyke, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. Bd. 43, S. 3170, 1910 und Bd. 44, S. 1684, 1911.

2) Blum, F., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 22, S. 127, 1896.

3) Schwarz, L., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 31, S. 460, 1901.

4) Daß die erhaltenen Pepsin-Spaltprodukte Formaldehyd in fester Bindung enthielten, ließ sich durch besondere Versuche (Abspaltung des Formaldehyds durch Kochen mit Salzsäure) feststellen; bemerkenswerterweise konnten diese »Formaldehydpeptone« im Gegensatze zu dem Formaldehydeiweiß durch Trypsinsoda verdaut werden, wobei reichlich Formaldehyd frei geworden war.

der endständigen Aminogruppen des Eiweißes mit Wahrscheinlichkeit keinerlei hemmenden Einfluß für die Entstehung giftiger Eiweißspaltungsprodukte zuschreiben kann.

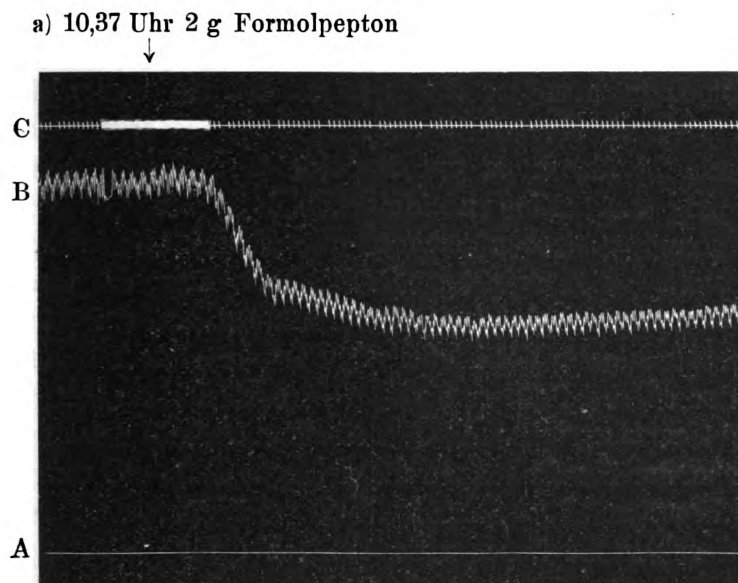


Fig. 7. Hund, 10,5 kg schwer; Äthernarkose. Bei a) intravenöse Injektion von 2 g Formolpepton mit typischer Peptonwirkung auf den Blutdruck. A = Abszisse; B = Blutdruck der Karotis; C = Zeitmarkierung in Sekunden.

Versuch vom 19. V. 1913. Hund 10,5 kg schwer, Äthernarkose, Anordnung wie früher.

Tabelle 4.

Zeit	Intravenöse Injektion	Blutdruck in mm Hg	Gerinnungszeit
10,36 Uhr	—	176	$5^1/_2$ Min.
10,37	2 g Formolpepton in 9 ccm physiol. Kochsalzlösung	—	—
10,38	—	108	8 Lockere Gerinnsel
10,39	—	113	—
10,40	—	125	Alle Proben bleiben ungerinnbar
10,42	—	150	
10,44	—	150	
10,53	—	150	

IV. Zusammenfassung.

Werden Eiweißkörper (Pferde- und Rinderserum), welche giftig wirkende Pepsinverdauungsprodukte liefern, jodiert, nitriert oder diazotiert, so sind ihre Pepsinspaltprodukte nicht mehr imstande den »Peptonshock« zu erzeugen. Sie bewirken nach intravenöser Injektion am Hunde weder eine Blutdrucksenkung noch eine Gerinnungshemmung; es tritt vielmehr bei ungeändertem Blutdruck in der Regel eine auffällige Gerinnungsbeschleunigung ein. Eine nachfolgende Injektion von wirksamen Pepsinverdauungsgemischen erzeugt die charakteristische, in der Blutdrucksenkung sich ausprägende Shockwirkung; die Gerinnungshemmung dagegen tritt infolge der vorausgegangenen mächtigen Gerinnungsbeschleunigung des Blutes nicht immer ein. Die intravenöse Injektion der obigen Präparate selbst in großen Dosen (2 g pro kg) bewirkt bei Meerschweinchen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Versuche am Hunde keinen Bronchospasmus; die überlebenden tonisierten Froschgefäße werden in ähnlicher Weise, wie durch Wittepepton und zahlreiche Basen trotz Fehlens einer gleichen Wirkung am Warmblüter mächtig dilatiert.

Die durch Eintritt der Jod-, Nitro- und Diazogruppe in das Eiweiß hervorgerufenen Änderungen spielen sich nach unseren bisherigen Kenntnissen hauptsächlich an den zyklischen Kernen des Eiweißes, wie am Benzol-, Imidazol- und Indol (Skatol)-Kern ab und es ist naheliegend, für diese Art der »Entgiftung« des Eiweißes in ihren Spaltprodukten die an diesen Kernen eingetretenen Veränderungen verantwortlich zu machen. Denn sowohl hydrolytische Spaltungsprozesse, wie sie unter Säureeinwirkung stattfinden, als auch die Besetzung endständiger Aminogruppen (Formaldehydeiweiß) vermögen nichts an der Giftwirkung der Pepsinspaltprodukte des so vorbehandelten Eiweißes zu ändern, so daß auch den die obigen Substitutionsprozesse begleitenden Spaltungsvorgängen kaum bei der Veränderung des Eiweißes eine wesentliche Rolle beigemessen werden kann. Es scheint daher nicht unberechtigt, vornehmlich den zyklischen Eiweißkernen und den um diese zunächst gruppierten Atomkomplexen die Ursache an der merkwürdigen Giftwirkung der Pepsinspaltprodukte beizumessen. Während im intakten Eiweißmolekül diese Gruppen gegenseitig abgesättigt und entgiftet sind, wie etwa künstlich bei der Plasteinbildung, werden durch die Pepsinverdauung dieselben isoliert und gewinnen erst da-

durch ihre biologische Aktivität; die weitere völlige Isolierung dieser zyklischen Kerne, die vornehmlich durch die Trypsinverdauung stattfindet (frühzeitige Abspaltung von Tyrosin und Tryptophan), führt rasch zur Zerstörung der charakteristischen biologischen Wirkung. Mit diesen hier gewonnenen Anschauungen stehen die Ergebnisse der gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen von v. Knaffl-Lenz[1]) über die Bedeutung des Tryptophangehaltes pflanzlicher Eiweißkörper für die Giftigkeit ihrer peptischen Spaltungsprodukte im besten Einklang. Ob auch durch andere chemische Eingriffe, die nicht auf direktem Wege eine Kernsubstitution herbeiführen, eine Änderung der Eiweißkörper in dem Sinne herbeigeführt werden kann, daß nur ungiftige Spaltprodukte entstehen, muß vorläufig offen gelassen werden.

1) v. Knaffl-Lenz, Dieses Archiv Bd. 73, S. 292, 1913.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Kenntnis der Wirkungen der Hypophysenpräparate.

I. Mitteilung: Wirkung auf Lunge und Atmung.

Von

A. Fröhlich und E. P. Pick.

(Mit 9 Kurven im Text.)

I.

Vor einiger Zeit haben Fühner und Pankow die Beobachtung gemacht, daß intravenöse Injektion von Hypophysensubstanz (Pituitrin) zu eigenartigen Veränderungen der Atmung führt. Nach ihrer Beschreibung erfolgt im unmittelbaren Anschluß an die Injektion entweder Verlangsamung oder Verflachung der Atmung oder auch völliger Atemstillstand; die allmählich wieder einsetzende Atmung verflacht sich und geht in einen neuerlichen, sekundären Atemstillstand über. Diese Phänomene können nach den Angaben der Autoren durch Atropin oder doppelseitige Vagusdurchschneidung nur insofern beeinflußt werden, als dann der primäre Atemstillstand fehlt, der sekundäre jedoch bestehen bleibt.

Über den Mechanismus dieser Erscheinungen äußert sich Pankow wie folgt: »Wie die Wirkung auf die Atmung zu erklären ist, läßt sich ohne weiteres nicht sagen. Zentrale Einflüsse, die auch nach Durchschneidung beider Vagi einwirken können, kämen ebenso als Ursache in Frage, wie vielleicht auch Krampfzustände der Bronchialmuskulatur.«

Mit Rücksicht auf die Einwirkung des Pituitrins auf die Uterusmuskulatur (v. Frankl-Hochwart-Fröhlich, Dale, Sugimoto), die Harnblase (v. Frankl-Hochwart-Fröhlich), den Darm (Bayer und Peter), die Blutgefäße (De Bonis und V. Susanna, Cow), die Nierenarterien (Magnus und Schäfer, Pal) war es naheliegend anzunehmen, daß auch die Wirkung auf die Atmung im Sinne einer Erregung autonomer (parasympathischer) Nervenendigungen des Vagus im Bronchialbaum zu deuten ist. Wir haben deshalb versucht, die

Beeinflussung der Atmung durch intravenöse Hypophysininjektionen daraufhin zu prüfen und bedienten uns zunächst hierzu der bekannten Versuchsanordnung von Dreser, welche es ermöglicht, an nichtnarkotisierten Tieren exakte Messungen des Atemvolums vorzunehmen.

II. Versuche an Kaninchen.

Wir haben die Zeit bestimmt, in welcher ein bestimmtes Quantum Wasser von der ausgeatmeten Luft verdrängt wird. Die Wirkung der Hypophysensubstanzen ist eklatant, wie aus folgenden Versuchsprotokollen hervorgeht.

Versuch 1.

24. I. 1913. Kaninchen, Gewicht: 3000 g, ohne Narkose, Tracheotomie, Dresersche Versuchsanordnung. Es wird in Sekunden die Zeit bestimmt, in der bei freier Inspirationsmöglichkeit ein Luftvolum, welches 150 ccm Wasser zu verdrängen imstande ist, ausgeatmet wird. Vor der Injektion erfolgt dies in 9, 8, 10, 7, 9 Sekunden, wobei immer ein Intervall von ungefähr 1 Minute zur Füllung der Meßbürette mit Wasser erforderlich war. Nunmehr werden zwei Ampullen = 2 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche in die vorher präparierte Jugularvene injiziert. Unmittelbar danach und in den folgenden 15 Minuten werden zum Exspirieren des gleichen Luftquantums, wie vorher, Sekunden benötigt: 16, 24, **56**, 21, 21, 23, 17, 18, 14, 19, 13, 10.

Versuch 2.

10. III. 1913. Kaninchen, Gewicht: 3000 g, ohne Narkose, Tracheotomie, Dresersche Versuchsanordnung. Das jeweils gemessene, exspirierte Luftquantum beträgt 200 ccm. Dasselbe wird vor der Injektion innerhalb folgender Zeiten ausgeatmet in: 35, 32, 35, 34, 32, 36 Sekunden. Nach erfolgter intravenöser Injektion von 1 ccm Hypophysinum sulfuricum Höchst 1 : 1000 sistiert die Atmung sofort: nach etwa 1 Minute setzen krampfhafte exspiratorische Muskelkontraktionen besonders im Zwerchfell ein, die aber keine Luft aus der Lunge zu befördern vermögen. Die unmittelbar danach bestimmte Zeit zur Ausatmung des Luftquantums von 200 ccm beträgt **148** Sekunden, nach einer weiteren Minute 61, dann 51, 45, 41, 42, 44 Sekunden. Eine zweite, jetzt vorgenommene intravenöse Injektion von 1 ccm Hypophysinum sulfuricum Höchst ergibt folgende zum Exspirieren von 200 ccm Luft benötigte Zeiten: **75**, 66, 59, 55, 47, 49 Sekunden.

Die ganze Erscheinung dauerte in unseren Versuchen bei allmählichem Abklingen etwa 10 Minuten. Eine zweite Injektion brachte eine analoge, wenn auch wesentlich schwächere Wirkung hervor (Versuch 2).

Mit Rücksicht auf die besonders im Versuche 2 deutlichst ausgesprochenen Anstrengungen des Tieres zur Ex-

spiration bei gleichzeitig gestörtem Inspirium kann nicht anders geschlossen werden, als daß die geschilderte Störung in einem typischen, durch das Hypophysenpräparat direkt hervorgerufenen Krampfe der Bronchialmuskulatur, einem echten Asthma bronchiale besteht. Eine Erklärung des Phänomens durch Beeinflussung des Atemzentrums muß somit abgelehnt werden.

Aus unseren Untersuchungen geht weiter hervor, daß sich der wesentlichste Teil der Atemstörung durch Atropin aufheben läßt, wie dies Pankow und Fühner für ihren primären Atemstillstand angeben. Zum Vergleiche diene das aus der beifolgenden Fig. 1 (Vers. 11 vom 13. XI. 1912) ersichtliche Verhalten von Blutdruck und Atmung nach Pituglandolininjektion an einem nicht atropinisierten Tiere.

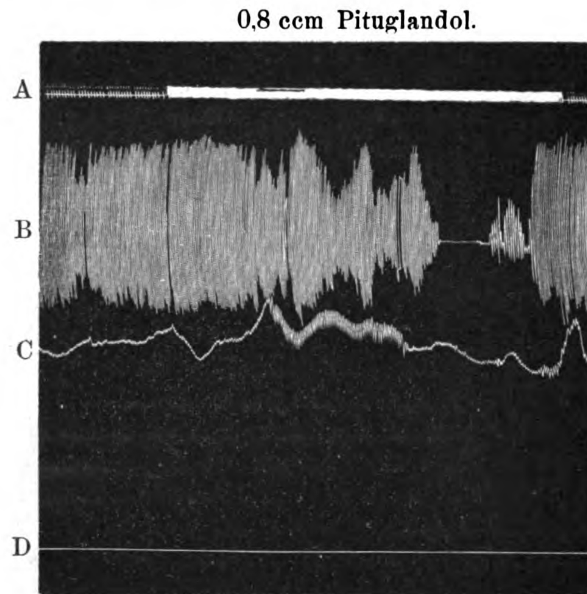


Fig. 1. Versuch 11. 13. XI. 1912. Kaninchen, 1830 g. Wirkung von Pituglandol (Hoffmann-La Roche) auf Atmung und Blutdruck eines nicht atropinisierten Tieres. Injektionsdauer etwa 2 Minuten. A = Zeitmarke in Sekunden; B = Atmung; C = Blutdruck; D = Abszisse.

Versuch 14.

14. XI. 1912. Kaninchen, Gewicht: 2800 g, ohne Narkose, Tracheotomie, Registrierung der Atmung seitenständig aus der Trachea mittelst eines Mareyschen Tambours. Intravenös zweimal je 5 mg Atropinum sulfuricum, dann 0,6 ccm Hypophysinum sulfuricum Höchst. Während der Blutdrucksteigerung kein Atemstillstand; gegen das Ende der 1 Minute während der Injektion treten Konvulsionen ein; damit verbunden ein paar tiefe Atemzüge, gefolgt von ein paar kleinen Atemzügen, jedoch kein völliger Stillstand. Hierauf 0,2 ccm Hypophysinum sulfuricum: neuerlicher Blutdruckanstieg, Kleinerwerden der Atmung, Konvulsionen, einige große Atemzüge, Aussetzen der Atmung durchbrochen von tiefen Inspirationen, allmähliche Erholung und völliges Regelmäßigwerden einer ausgiebigen Atmung.

Versuch 15.

15. XI. 1912. Kaninchen 2250 g. Keine Narkose, Tracheotomie, seitenständige Registrierung der Atmung aus der Trachea. Intravenöse Injektion von 0,3 ccm Pituglandol (Hoffmann-La Roche) erzeugt kurzen typischen Atemstillstand; hierauf Injektion von 5 mg Atropinum sulfuricum und weiterhin abermalige Injektion von 0,7 ccm Pituglandol. Nach der zweiten Pituglandolinjektion tritt zwar Blutdrucksteigerung ein, die Atemstörung aber bleibt nunmehr aus (Fig. 2).

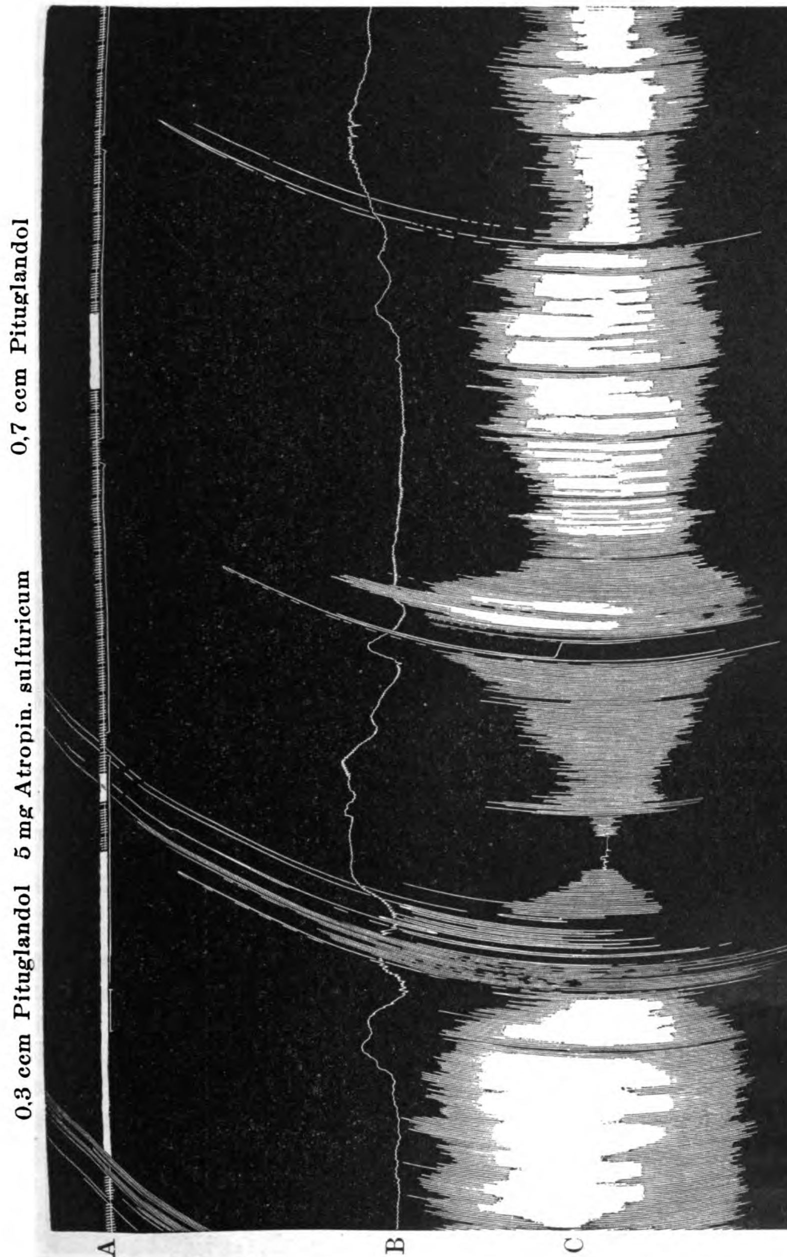


Fig. 2. Versuch 15. 15. XI. 1912. Kaninchen, 2250 g. 0,3 ccm Pituglandol (Hoffmann-La Roche) erzeugen die typische Atemstörung. Nach Injektion von 5 mg Atropinum sulfur. ist eine weitere Injektion von 0,7 ccm Pituglandol ohne nennenswerten Einfluß auf die Atmung. Der Blutdruck wird jedoch auch durch die zweite Injektion erhöht. A = Zeitmarke in Sekunden; B = Blutdruck; C = Atmung.

Versuch 19.

Kaninchen, Gewicht: 1600 g. Zunächst zwei intravenöse Injektionen von je 5 mg Atropinum sulfuricum. Dann intravenös 1 ccm Glanduitrin (G. Richter). Geringer Blutdruckanstieg, kein Atemstillstand, dagegen unter Konvulsionen einzelne tiefe Atemzüge. Es läßt sich also durch Atropin diese Atemstörung nahezu völlig beheben (Fig. 3).

Glanduitrin (G. Richter) 1,0 ccm.

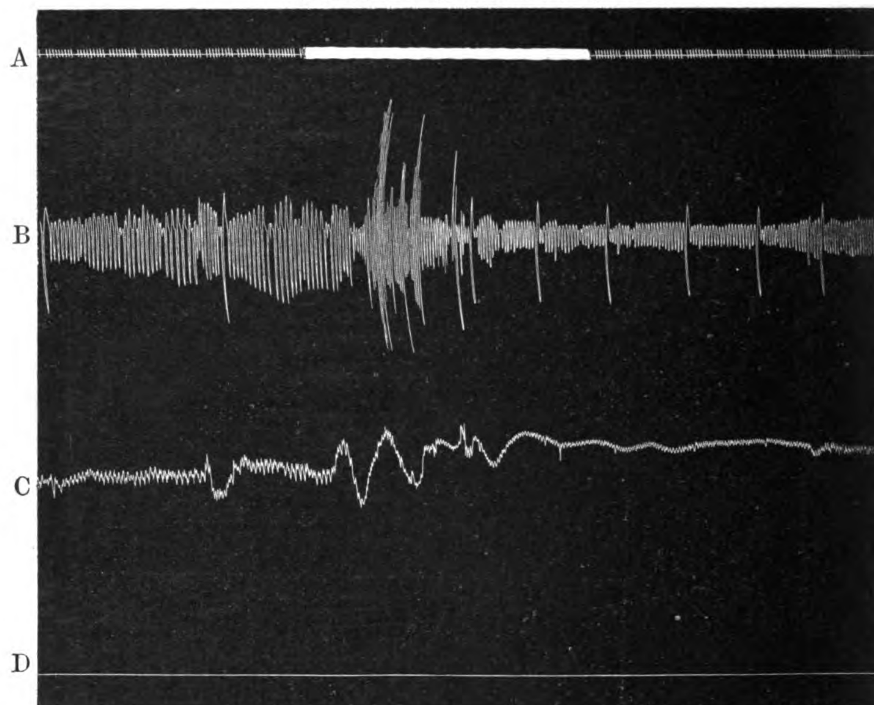


Fig. 3. Versuch 19. 5. II. 1913. Kaninchen, 1600 g. Nach zweimaliger Injektion von je 5 mg Atropinum sulfur. 1,0 Glanduitrin (G. Richter). Injektionsdauer etwa 100 Sekunden. Kein Atemstillstand. Während der Injektion treten Konvulsionen auf. A = Zeitmarke in Sekunden; B = Atmung; C = Blutdruck; D = Abszisse.

Versuch 21.

18. XI. 12. Kaninchen, Gewicht: 2500 g, rechter Vagus durchschnitten, keine Narkose. Registrierung des Blutdruckes aus der Karotis, sowie der Atmung seitenständig aus der Trachea. Dreimal intravenös Atropinum sulfuricum zu je 4, 4, 2 mg. Danach rechter Vagus bei R.—A. 0 unerregbar. Sehr langsame intravenöse Injektion von 1 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche (Injektionsdauer 3 Minuten): die vorher regelmäßige und tiefe Atmung bleibt regelmäßig; sie nimmt nur allmählich an Exkursionsgröße ab, ohne aber auch nur einen Augenblick zu sistieren oder auch unregelmäßig zu werden. Nach kurzer Zeit stellt sich allmählich die frühere Atemexkursion (etwas vergrößert) wieder ein (Fig. 4).

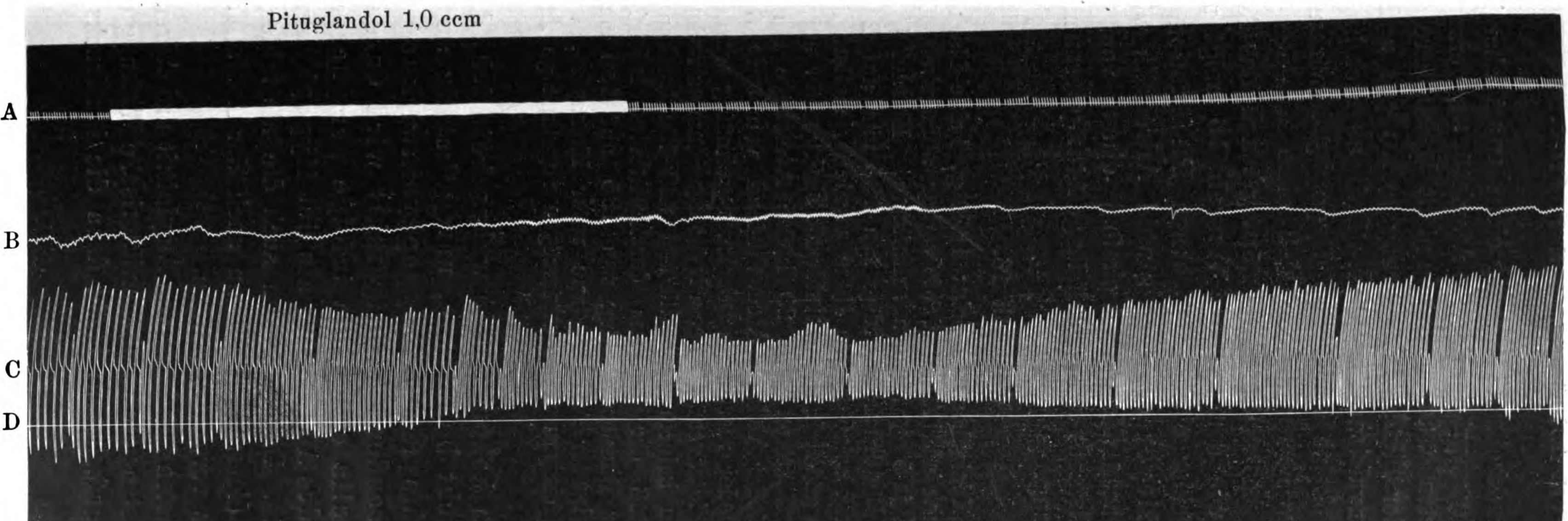


Fig. 4. Versuch 21. 18. XI. 1912. Kaninchen 2500 g. Nach vorheriger Injektion von im ganzen 10 mg Atropinum sulfur. 1 ccm Pituglandol (Hoffmann-La Roche). **Injektionsdauer etwa 3 Minuten. Kein Atemstillstand. A = Zeitmarke in Sekunden. B = Blutdruck. C = Atmung. D = Abszisse.**

Trotz hinreichender Atropinisierung sieht man aber in einzelnen Fällen, daß Hypophysenpräparate eine Atemstörung erzeugen. Diese unregelmäßig auftretende, durch Atropin nicht behebbare Atemstörung ist an die Phase der Blutdrucksteigerung geknüpft und wird stets von allgemeinen Konvulsionen begleitet. Daß es sich hierbei jedoch wahrscheinlich um keine spezifische Hypophysinwirkung handelt, scheint schon daraus hervorzugehen, daß eine analoge bereits von Meyer und Loewi beobachtete Atemstörung auch das Adrenalin zu erzeugen vermag, wie der folgende Versuch 16 zeigt und wie es auch Fühner in seiner eben erschienenen Publikation beschreibt. Nach Loewi und Meyer erzeugen sowohl Adrenalin wie die ihm verwandten Ketonbasen (Methylaminoketon) einen vom Vagus unabhängigen Atemstillstand; es wechseln lange Atempausen mit Perioden beschleunigter Atmung.

Versuch 16.

13. III. 1913. Kaninchen, Gewicht: 1600 g, keine Narkose. Registrierung von Blutdruck und Atmung, wie vorher angegeben. Intravenöse Injektion von zweimal je 5 mg Atropin. sulfuricum. Hierauf $^1/_{10}$ mg Adrenalin. Beträchtliche Blutdrucksteigerung von 135 mm auf 215 mm Hg. Während der Blutdruck seine größte Höhe erreicht, sistiert die Atmung während 10 Sekunden gänzlich. Der Blutdruck sinkt unter unregelmäßiger Herzaktion ab; hierauf setzen etwa 20 kleine Atemzüge ein und unter Konvulsionen tritt wieder völliger Atemstillstand von etwa 8 Sekunden Dauer ein, worauf wieder rasche, energische, regelmäßig werdende Atemzüge beginnen. Dann intravenös 0,7 ccm Hypophysinum sulfuricum Höchst; es kommt zunächst zu keinem Atemstillstand und Blutdruckanstieg; etwa 1 Minute nach Schluß der langsam durchgeführten Injektion (Dauer 1 Minute) energischer Blutdruckanstieg von 135 auf 180 mm Hg und gleichzeitig mit ihm kurzer Atemstillstand unter Krämpfen, worauf, wie beim Adrenalin, nach einigen tiefen Atemzügen regelmäßige Atmung einsetzt (Fig. 5).

Es ist also in hohem Grade wahrscheinlich, daß diese durch Atropin nicht behebbare, unregelmäßig auftretende Atemstörung nichts für die Hypophysinwirkung Charakteristisches ist, sondern herbeigeführt wird durch Anämisierung der Medulla oblongata infolge peripherer Gefäßwirkung sowohl des Adrenalins als des Hypophysins in der Medulla oblongata. Darauf weisen auch die nie fehlenden Konvulsionen hin. In diesem Sinne kann auch der Ausfall des nachfolgenden Versuches verwertet werden.

In einer geeigneten Mischung von Amylnitrit und Adrenalin vermag die erstere Substanz die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins vollkommen aufzuheben; bleibt dann die Blutdrucksteigerung

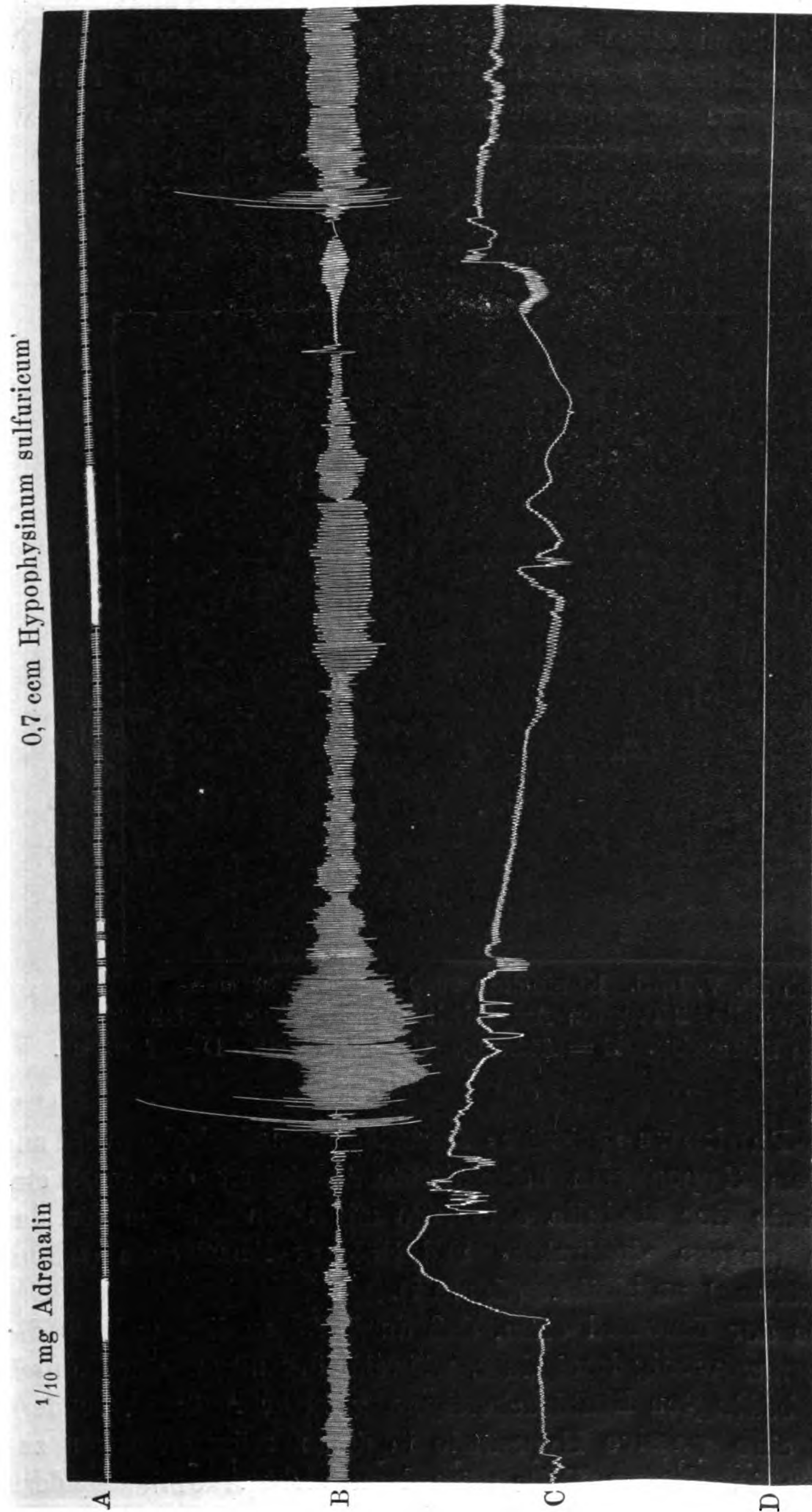


Fig. 5. Versuch 16. 13. III. 1913. Kaninchen 1600 g. Intravenös zweimal je 5 mg Atropinum sulfur. Vergleich der Wirkung von Adrenalin und Hypophysin auf die Atmung am atropinisierten Tiere. Sowohl im Anschluß an die Adrenalininjektion als an die Hypophysininjektion treten allgemeine Konvulsionen auf. A = Zeitmarke in Sekunden. B = Atmung. C = Blutdruck. D = Abszisse.

aus, so fehlt auch jedwede Andeutung einer Atemstörung (Kurve 6). Auch nach Injektion eines Gemisches von Hypophysenextrakt (Vaporole) und Amylnitrit erscheint am atropinisierten Tiere die Atemstörung nahezu aufgehoben oder stark vermindert und zwar nach unserer Ansicht deshalb, weil durch die Vorbehandlung mit Atropin der peripher ausgelöste Bronchialkrampf (unsere »direkte«

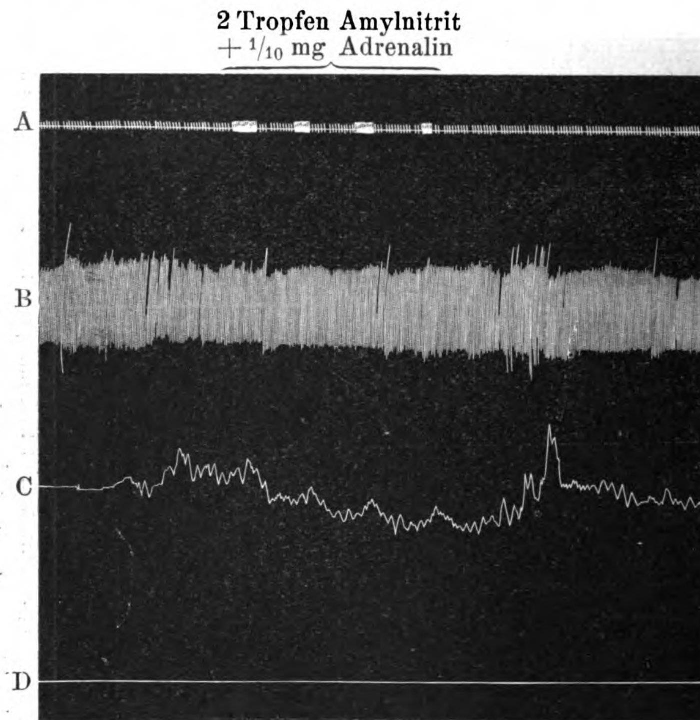


Fig. 6. Versuch 13. V. 1913. Kaninchen 2000 g. Ohne Narkose. Injektion von 1/10 mg Adrenalin, 2 Tropfen Amylnitrit in 5 ccm phys. NaCl-Lösung. A = Zeit in Sekunden. B = Atmung. C = Blutdruck. D = Abszisse.

und Fühner-Pankows »primäre« Atemstörung) aufgehoben wird und durch das dem Hypophysin beigemischte Amylnitrit die sonst eintretende Anämie der Medulla oblongata mit ihren Folgen für das Atemzentrum (unsere »indirekte« und Fühner-Pankows »sekundäre« Atemstörung) ausbleibt. (Kurve 7).

Es bliebe der Einwand offen, daß durch Adrenalin, welches die Gehirngefäße nur wenig beeinflußt, während der allgemeinen, durch dieses Mittel bedingten Blutdrucksteigerung keine Anämie, sondern im Gegenteil eine passive Hyperämie in den nervösen Zentren zustande kommt; in diesem Falle wäre dann nicht Anämie, sondern Hyperämie die Ursache der durch Adrenalin und Hypophysin aus-

gelösten Atemstörung. Auf Grund folgender Beobachtungen jedoch erscheint diese Ansicht unhaltbar: 1. Intratracheale Applikation von Amylnitrit bleibt beim tracheotomierten, spontan atmenden Tiere ohne Einfluß auf die Atmung; 2. auch die starke Blutdrucksteigerung, welche durch Kompression der Aorta unterhalb des Zwerchfells hervorgerufen wird, läßt die Atmung beim Kaninchen unverändert. Es ist daher die Hyperämie des Zentralnervensystems sowohl bei durch

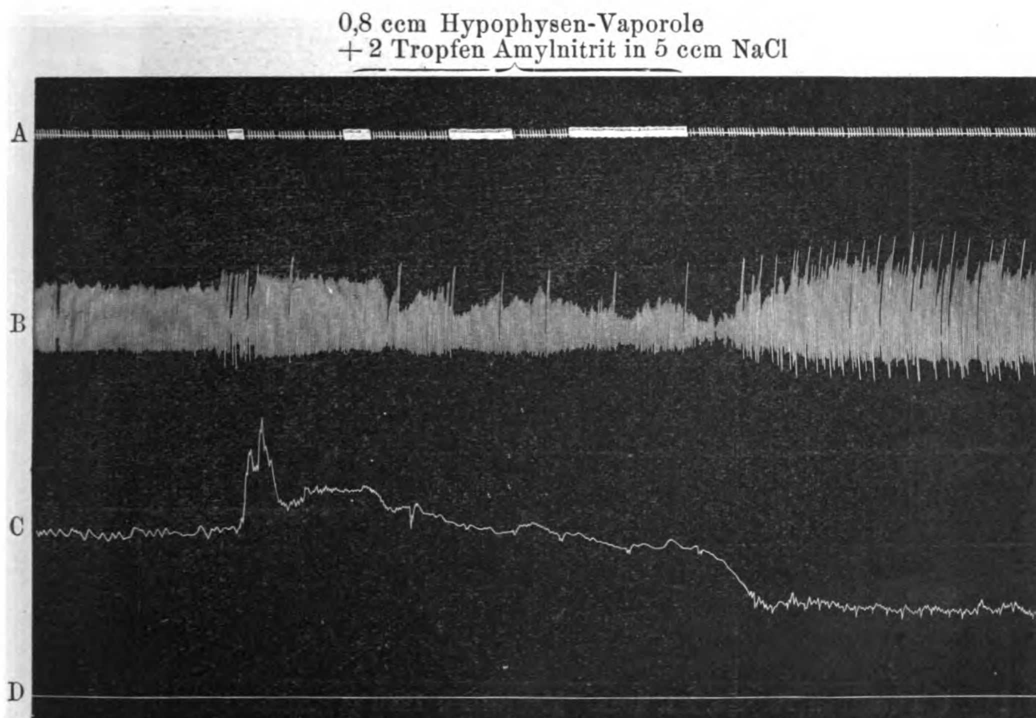


Fig. 7. (Fortsetzung von Fig. 6). Intravenöse Injektion von 12 mg Atropin. sulf. Einige Minuten nachher intravenöse Injektion von 0,8 ccm Hypophysen-Vaporole Burroughs, Wellcome & Co. mit 2 Tropfen Amylnitrit in 5 ccm phys. NaCl-Lösung. A = Zeit in Sekunden. B = Atmung. C = Blutdruck. D = Abszisse.

Amylnitrit erniedrigtem als auch durch Aortenkompression erhöhtem Blutdruck nicht imstande die Spontanatmung wesentlich zu ändern, und aller Wahrscheinlichkeit nach ist nicht Hyperämie, sondern Anämie der Zentren für die indirekte Atemstörung unter dem Einflusse der Hypophysenpräparate verantwortlich.

Wir haben weiterhin die Rolle des Vagus beim Zustandekommen der Atemstörung untersucht und gefunden, wie sich aus folgenden Protokollen ergibt, daß Vagusdurchschneidung nichts an der

Hypophysinwirkung ändert. (Vgl. auch die weiter unten mitgeteilten Versuche an Meerschweinchen.)

Versuch 20.

18. XI. 1912. Kaninchen, Gewicht: 1750 g. Spontanatmung ohne Narkose. Beide Vagi durchschnitten. 1 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche bewirkt trotz beiderseitiger Vagusdurchschneidung typische Atemstörung (Fig. 8).

1,0 ccm Pituglandol

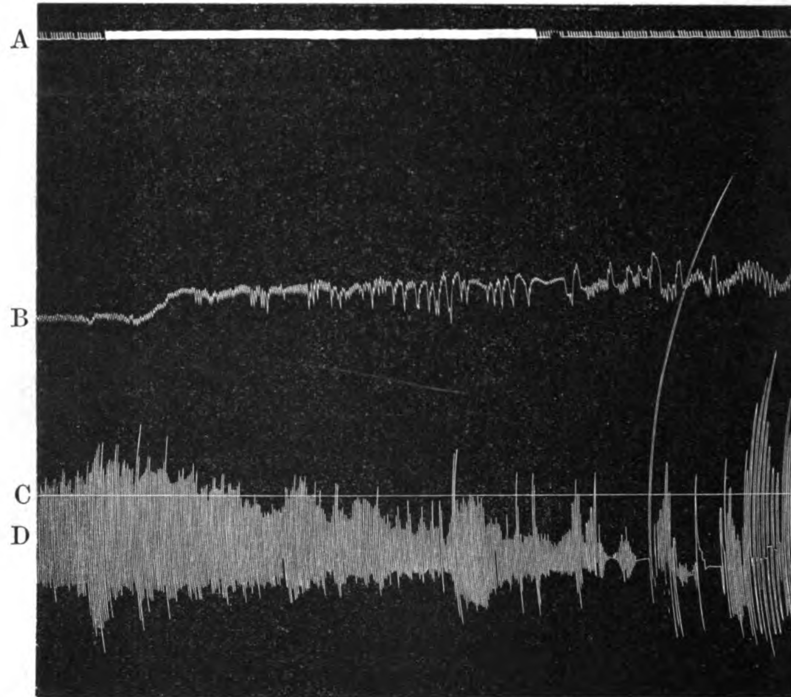


Fig. 8. Versuch 20. 18. XI. 1912. Kaninchen 1750 g. Beide Vagi am Halse durchschnitten. Spontanatmung. Intravenöse Injektion von 1 ccm Pituglandol (Hoffmann-La Roche). Injektionsdauer etwa $2^2/_3$ Minuten. A = Zeitmarke in Sekunden. B = Blutdruck. C = Abszisse. D = Atmung.

III. Versuche an Meerschweinchen.

Die Versuche mit dem anaphylaktischen Gifte, mit Histamin, Methylguanidin und Wittepepton haben gezeigt, daß die Endigungen des Lungenvagus beim Meerschweinchen besonders empfindlich sind, und wir haben daher zur weiteren Entscheidung der Frage nach dem Angriffspunkte des Pituitrins (Hypophysins) diese Tiere als Versuchsobjekte gewählt.

Injiziert man einem Meerschweinchen je nach seinem Körpergewichte 1—2 Ampullen eines wirksamen Hypophysenpräparates, so entwickelt sich bei dem Tiere unmittelbar nachher das Bild schwer-

ster Dyspnoe, die zumeist nach 1—2 Minuten zum Tode führt. Man beobachtet hierbei ganz ähnliche Erscheinungen, wie beim anaphylaktischen Shock und bei der Histaminvergiftung (Opisthotonus, Putzbewegungen an der Nase, Flankenschlagen, exspiratorische Dyspnoe, Zyanose, Luftschnappen, einzelne konvulsivische Zuckungen, Kot- und Harnabgang, definitiven Atemstillstand bei weiterschlagendem Herzen).

Die Autopsie ergibt dann ausgeprägte Lungenblähung, die Lungen kollabieren nicht und sind mit vielen kleinen Blutungen durchsetzt. Das Herz ist dilatiert und schlägt noch lange fort. Mitunter — bei Tieren von größerem Körpergewicht oder bei Verwendung von schwächeren Präparaten — tritt allmählich Erholung ein[1]).

Versuch 24.

13. XII. 1912. Meerschweinchen, Gewicht: 150 g. Intravenös (in die Jugularvene) wird 1 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche injiziert. Tod nach wenigen Minuten unter Erscheinungen, welche dem anaphylaktischen Shocke gleichen.

Autopsie: Lungenblähung; das Herz schlägt noch längere Zeit fort. (Vgl. auch Versuch 10 mit Fig. 9).

Vorbehandlung mit Atropin verhindert das Zustandekommen des Bronchialkrampfes und seiner Folgen.

Versuch 29.

23. I. 1913. Meerschweinchen, Gewicht 450 g. Injektion von 6 mg Atropin sulf. intraperitoneal. Nach 5 Minuten: Injektion von 2 ccm Pituglandol Hoffmann-La Roche in die freigelegte Jugularvene. Das Tier zeigt nachher keinerlei Krankheitserscheinungen und bleibt am Leben.

Dagegen kommt die Lungenblähung beim Meerschweinchen auch nach Vagusdurchschneidung in typischer Weise durch Hypophysin zustande in Übereinstimmung mit unseren Versuchen am Kaninchen, ein weiterer Beweis seines peripheren Angriffspunktes.

Pankow fand, daß der »primäre« Atemstillstand sowohl durch Atropinisierung, als auch durch doppelseitige Vagusdurchschneidung

1) Fühner berichtet in seiner neuesten Mitteilung über einen Versuch an einem Meerschweinchen von 860 g, in welchem nach Darreichung von $1^1/_4$ g Urethan intravenöse Injektion von $^1/_2$ mg Hypophysin lange Atemstillstände auslöste; Zeichen von Lungenblähung scheinen Fühner nicht aufgefallen zu sein. Da gerade Urethan die Bronchialmuskulatur zum Erschlaffen bringt, konnte Fühner bei seinen Versuchen sowohl an Kaninchen wie auch am Meerschweinchen nicht in so ausgeprägter Weise wie wir die Erscheinungen des Bronchialkrampfes sehen; unsere Versuche sind durchaus entweder an nicht narkotisierten Tieren oder an Tieren mit nur leichter Äthernarkose ausgeführt.

aufgehoben werde und schließt schwer verständlicherweise daraus, daß der »primäre« Atemstillstand tatsächlich auf einer peripheren Vagusreizung zu beruhen scheint. Dies wäre nur denkbar als ein durch den Bronchialkrampf ausgelöster, reflektorischer Atemstillstand. Der durch Hypophysenextrakt erzeugte Bronchialkrampf ist aber nach unseren Untersuchungen als echtes Asthma bronchiale auf-

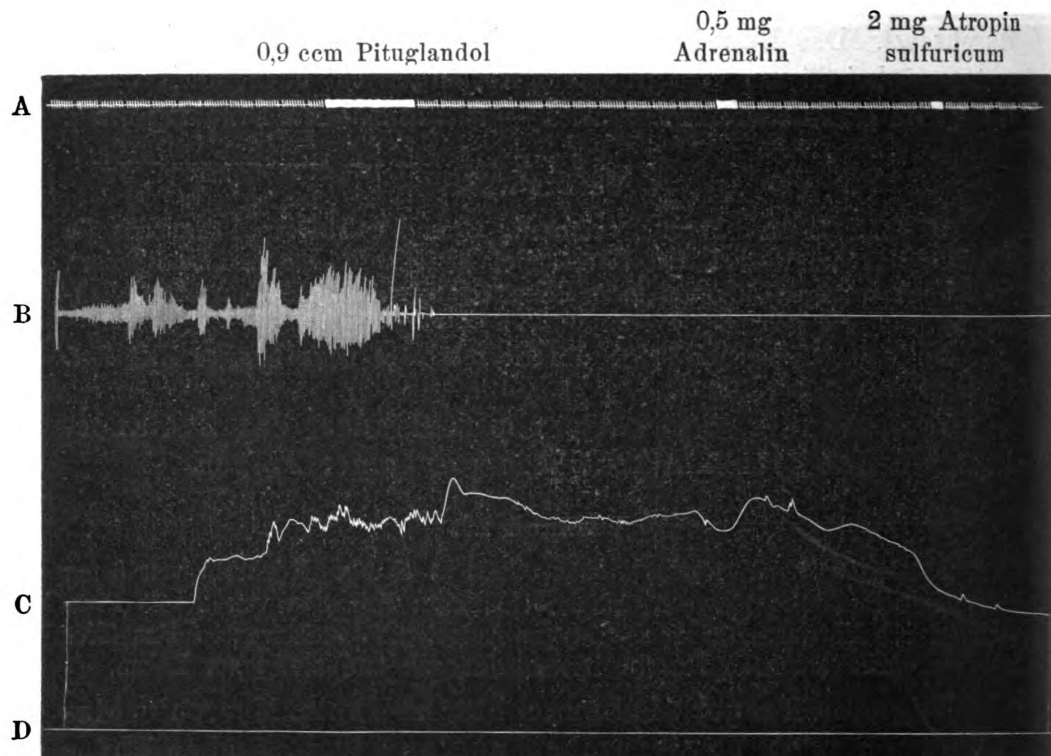


Fig. 9. Versuch 10. 4. XII. 1912. Meerschweinchen 550 g. Wirkung einer intravenösen Injektion von 0,9 ccm Pituglandol (Hoffmann-La Roche). A = Zeitmarke in Sekunden. B = Atmung. C = Blutdruck. D = Abszisse.

zufassen und bedingt als solches niemals einen direkten oder reflektorischen Stillstand der Atmung, sondern nur ein Aufhören der Lungenatembewegungen; daran ändert auch die Vagusdurchschneidung nichts. Aber auch der »sekundäre« Atemstillstand ist vom Vagus völlig unabhängig, da er, wie wir zeigen konnten, auf eine Anämisierung der Medulla obl. zurückzuführen ist.

Die Möglichkeit, durch wirksame Hypophysenpräparate bei verschiedenen Versuchstieren typischen Bronchialkrampf, welcher durch

Atropin verhindert werden kann, zu erzeugen, bringt diese Substanzen in Gegensatz zur bronchialkrampflösenden Wirkung des Adrenalins und weist sie in die Gruppe der parasympathischen (bisher autonom genannten) Mittel, welche die bronchialen Vagusendigungen erregen (Brodie und Dixon, Pollak und Januschke usw.).

In der Tat gelingt es auch durch andere parasympathische (autonome) Mittel beim Meerschweinchen Bronchialkrampf und infolgedessen Lungenblähung zu erzeugen, z. B. durch Cholin.

Versuch 32.

vom 22. XI. 1912. Meerschweinchen von 300 g Gewicht, erhält in die Jugularvene 0,05 g Cholin hydrochlor. (Merck). An die Injektion sofort anschließend schwere zum Tode führende Dyspnoe.

Sektion: Lungenblähung, Herz sehr dilatiert, schlägt langsam, dazwischen längere diastolische Stillstände.

Merkwürdigerweise erwies sich beim lebenden Meerschweinchen Pilokarpin wenig geeignet zur Erzeugung des Bronchialkrampfes, wie dies auch Januschke und Pollak für größere Tiere angegeben haben, während an der isolierten, überlebenden Meerschweinchenlunge Baehr und Pick[1]) die kräftige bronchospastische Pilokarpinwirkung dartun konnten.

Die Beobachtung, daß die verschiedensten parasympathischen (autonomen) Gifte imstande sind, beim Meerschweinchen Bronchialkrampf auszulösen, weist darauf hin, daß die Erzeugung eines solchen Bronchialkrampfes mit konsekutiver Lungenblähung weit davon entfernt ist, ein spezifisches Phänomen der Anaphylaxie zu sein. Im Gegenteile ist sie hier wie dort nur ein Symptom für Erregung parasympathischer (autonomer) Endapparate und bildet den integrierenden Bestandteil der Hypophysinwirkung auf Lungen und Atmung.

IV. Zusammenfassung.

1. Wirksame Hypophysenpräparate (Pituglandol Hoffman-La Roche, Hypophysinum sulfuricum Höchst, »Hypophysin Vaporole« B. W. u. Co.) bewirken bei intravenöser Injektion an Kaninchen eine eigenartige, vorübergehende Atemstörung, welche charakterisiert ist durch völlig aufgehobenes Inspirium und krampfhafte, fruchtlose Exspirationsversuche (Abdominal- und Flankenatmung).

2. Bei Meerschweinchen erzeugt intravenöse Injektion von Hypophysenpräparaten typischen, häufig zum sofortigen Tode führenden Bronchialkrampf mit konsekutiver Lungenblähung.

1) Baehr, G. und Pick, E. P., Dieses Archiv Bd. 74, S. 41.

3. Diese Atemstörung ist bedingt durch eine Erregung der Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur; sie kann durch ausgiebige Atropinisierung, nicht aber durch Durchschneidung des Vagusstammes verhütet werden.

4. Neben diesem das Krankheitsbild beherrschenden Bronchospasmus treten nach intravenösen Injektionen von Hypophysenpräparaten am nicht narkotisierten Tiere nicht durch Atropin, wohl aber durch Amylnitrit behebbare, rasch vorübergehende Atemstillstände auf, welche wahrscheinlich auf eine Erregung des Atemzentrums infolge Gefäßkontraktion in der Medulla oblongata zurückzuführen sind; sie treten in gleicher Weise nach Adrenalininjektion auf und sind daher in keiner Weise charakteristisch für die Wirkung der Hypophysenpräparate.

Literatur.

Bayer, G. und Peter, L., Zur Kenntnis des Neurochemismus der Hypophyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 205, 1911. — Brodie und Dixon, Journ. of Physiol. Vol. 30, p. 476. — Cow, D., Some Reactions of surviving arteries. Journ. of Physiol. Vol. 42, 1911, p. 125. — Dale, Biochem. Journal, Vol. IV, p. 427, 1909. — De Bonis und Susanna, V., Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. für Phys. Bd. 23, S. 169, 1909. — v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, A., Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27, S. 989, ferner: Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins (Pituitrins, Parke, Davis & Co.) auf das sympathische und autonome Nervensystem. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 347, 1910. — Fühner, Münch. med. Wochenschr. 1912; Zeitschr. f. d. gesamte exper. Medizin, I. Jahrg., 5. Heft, S. 397. — Loewi, O. und Meyer, H., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 213, 1905. — Magnus und Schäfer, Journ. of Physiol. Vol. 27, Proceedings p. IX, 1901; siehe auch Oliver und Schäfer, daselbst Bd. 18, p. 277, 1895. — Pal, J., Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 253, 1909; ferner Wiener klin. Wochenschr. Nr. 51, 1908 und Wiener med. Wochenschr. 1909, Nr. 3, S. 138. — Pankow, O., Über Wirkungen des »Pituitrin« (Parke, Davis & Co.) auf Kreislauf und Atmung. Pflügers Arch. Bd. 147, S. 89, 1912. — Pollak und Januschke, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 205, 1911.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Kenntnis der Wirkungen der Hypophysenpräparate.

II. Mitteilung: Wirkung auf die Blutgefäße des Frosches.

Von

A. Fröhlich und E. P. Pick.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Von früheren Autoren wurden die Hypophysenpräparate ihrer Wirkung nach in die Reihe der sympathicomimetischen Mittel eingeteilt und das wirksame Prinzip der Hypophyse als ein mildes Adrenalin aufgefaßt. Damit meinte man, daß es die sympathischen Nervenendigungen errege, demnach auch die Blutgefäße konstringieren müsse. Schon Pal[1]) hatte aber gefunden, daß Pituitrin den distalen Teil überlebender Nierenarterien erweitert und Cow[2]) beobachtete, daß der intraviszeral gelegene Teil der meisten Eingeweidearterien von Pituitrin dilatiert wird.

Die Läwen-Trendelenburgsche Methode der Untersuchung der Froschgefäße bringt jedwede Änderung des Gefäßtonus zum Ausdruck, und es war daher naheliegend, das Verhalten des Hypophysins mit dem Adrenalin zu vergleichen, zumal Kepinow[3]) merkwürdige Beziehungen zwischen beiden Substanzen fand. Nach Kepinow sensibilisieren Hypophysenextrakte Gefäße und Iris für nachfolgende Adrenalinwirkung und wirken demzufolge mit Adrenalin synergistisch.

Wir haben zu unseren Versuchen am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat Pituglandol (Hoffmann-La Roche), Hypophysinum sulf. (Höchst) und »Hypophysen Vaporole« (Burroughs, Wellcome & Co.) benutzt; gewöhnlich wurden Lösungen von 1:50 oder von 1:100 der käuflichen Präparate in Ringerscher Flüssigkeit verwendet, d. h. es wurde der Inhalt von 1 oder 2 Ampullen mit 100 ccm Ringer verdünnt.

---

1) Pal, J., Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zentralblatt f. Physiolog. Bd. 23, S. 253, 1909; ferner Wiener klin. Wochenschr. Nr. 51, 1908 und Wiener med. Wochenschr. 1909, Nr. 3, S. 138.

2) Cow, D., Some Reactions of surviving arteries. Journ. of Physiolog. Vol. 42, 1911, p. 125.

3) Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Dieses Archiv Bd. 67, S. 247, 1912.

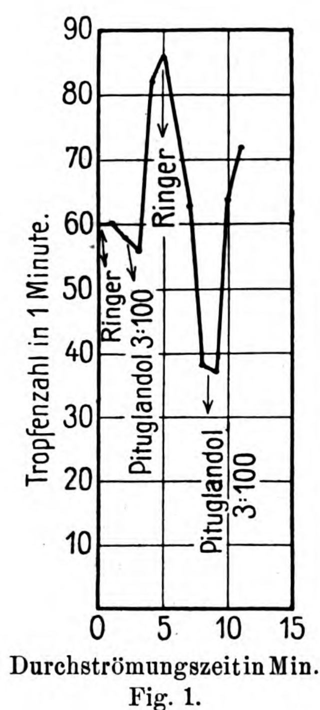


Fig. 1.

Nachfolgende zwei Versuchsprotokolle und Kurven zeigen das typische Verhalten der Hypophysenpräparate (Tabelle I und II, Fig. 1 und 2).

Tabelle I. (Siehe Fig. 1.)

Pituglandol (Hoffmann-La Roche).

Durchströmungsflüssigkeit	Pause der Zählung in Minuten	Dauer der Zählung in Minuten	Tropfenzahl in 1 Min.
Ringer	1	0— 30	60
	½	0— 30	58
Pituglandol 3 cc³ in		0— 60	56
100 Ringer. . . .	½	60—120	82
		120—150	86
Ringer	1	0 — 60	63
		60— 90	38
Pituglandol 3 : 100 .	½	0— 60	37
		60—120	64
		120—150	72

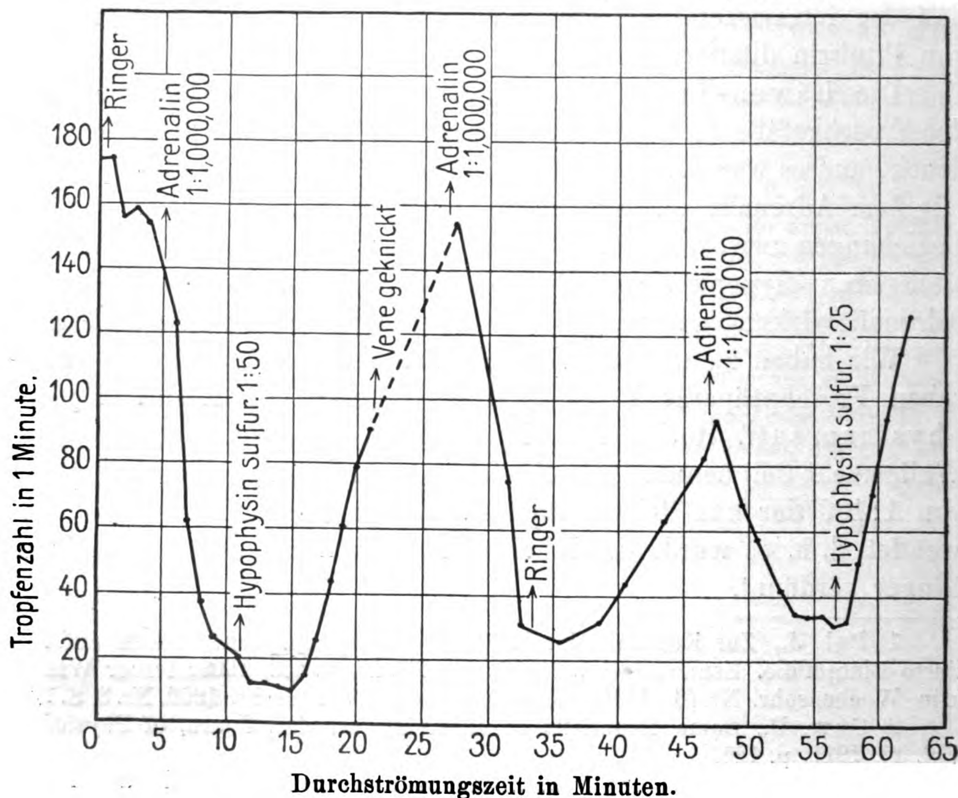


Fig. 2.

Tabelle II. (Siehe Fig. 2.)

Hypophysinum sulfuricum Höchst.

Durchströmungsflüssigkeit	Pause der Zählung in Min.	Dauer der Zählung in Sek.	Tropfenzahl in 1 Min.
Ringer	1	0— 30	174
	½	0— 30	156
	½	0— 30	158
	½	0— 30	154
Adrenalin 1:1000000	2	0— 60	123
		60—120	62
		120—180	37
		180—240	26
Hypophysin. sulfur. Höchst 1:50 Ringer	1	0— 60	20
		60—120	13
		120—180	12
		180—240	11
	½	0— 30	10
		30— 90	15
		90—150	26
		150—210	44
		210—270	61
		270—330	79
		330—360	90
	6½	0— 60	155
Adrenalin 1:1000000	4	0— 60	75
		60—120	31
Ringer	3	0— 30	26
	3	0— 30	32
	2	0— 30	44
	3	0— 30	62
	3	0— 30	82
	½	0— 30	94
Adrenalin 1:1000000	2	0— 30	68
	½	0— 30	58
	2	0— 30	42
		30— 90	35
		90—120	34
	½	0— 30	34
Hypophysin. sulfur. Höchst 1:25		30— 90	31
		90—150	32
		150—210	50
		210—270	71
		270—330	95
		330—390	115
		390—420	126

Wir fanden, wie aus den Versuchen zu entnehmen ist, daß Hypophysin, Pituglandol und das entsprechende Vaporolepräparat von B. W. & Co. die ihrer nervösen Verbindungen mit dem Rückenmarke beraubten, fast tonuslosen Froschgefäße erweitern. Besonders deutlich prägt sich aber diese vasodilatierende Wirkung der Hypophysenpräparate aus, wenn man den schlaffen Gefäßen des Läwen-Trendelenburgschen Präparates durch sehr verdünntes Adrenalin (1:1000000) vorher einen gewissen Tonus verliehen hat. In allen unseren derartigen Versuchen wirkten die Hypophysenpräparate ausnahmslos dem Adrenalin antagonistisch und dies legte den Gedanken nahe, sie mit der Wirkung typisch parasympathischer (autonomer) Gifte z. B. der des Pilokarpin zu vergleichen (s. Tabelle III und IV und Fig. 3 und 4).

Tabelle III. (Siehe Fig. 3.)

Pilokarpin — Adrenalin.

Durchströmungsflüssigkeit	Pause der Zählung in Min.	Dauer der Zählung in Sek.	Tropfenzahl in 1 Min.
Ringer	1	0— 30	130
	1/2	0— 30	128
Adrenalin 1:500000	2	0— 30	144
	1/2	0— 30	64
Ringer	1/2	0— 60	18
		60—120	17
		120—180	16
		180—240	14
		240—270	14
	3	0— 30	20
	2	0— 60	23
		60—120	27
	4	0— 30	36
	5	0— 30	56
	5	0— 30	68
Adrenalin 1:500000 + Pilocarpin. hydrochl. 1:1000 .	2	0— 60	54
		60—120	59
		120—180	70
		180—240	79
		240—300	86
Adrenalin 1:500000	3	0— 60	38
		60—120	29
		120—150	26
	1/2	0— 30	22
	1/2	0— 30	22

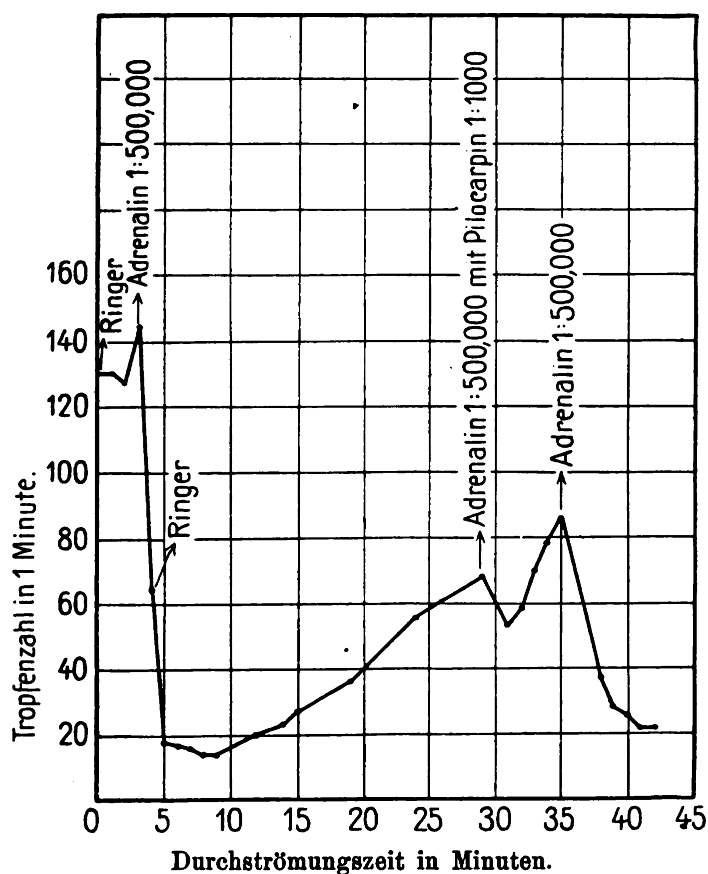


Fig. 3.

Tabelle IV. (Siehe Fig. 4.)
Pilokarpin — Adrenalin.

Durchströmungsflüssigkeit	Pause der Zählung in Min.	Dauer der Zählung in Sek.	Tropfenzahl in 1 Min.
Ringer	1/2	0— 30	160
	1/2	0— 30	152
	2	0— 30	140
		30— 60	140
Adrenalin 1:500000	1/2	0— 60	92
	1/2	0— 30	34
		30— 60	18
Pilocarpin. hydrochl. 1:1000	2	0— 60	12
		60—120	15
		120—180	25
		180—240	46
		240—300	73
		300—330	96
	1/2	0— 30	130
		30— 90	143

Durchströmungsflüssigkeit	Pause der Zählung in Min.	Dauer der Zählung in Sek.	Tropfenzahl in 1 Min.
Ringer	4	0—60	121
		60—120	120
Pilocarpin. hydrochl. 1:1000	2	0—60	144
		60—120	162
		120—180	171
		180—210	170
	1/2	0—30	172
Adrenalin 1:500000		30—90	103
		90—150	38
Pilocarpin. hydrochl. 1:1000	5	0—30	22
		30—90	48
		90—120	70
	1/2	0—60	86
		60—120	103
		120—180	122
		180—240	134
		240—300	143

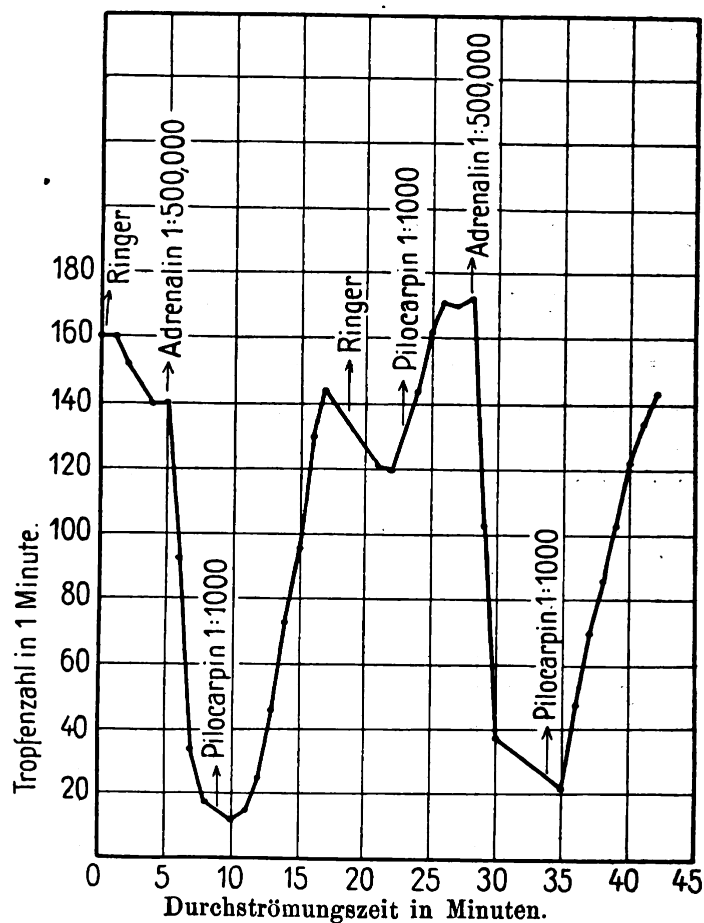


Fig. 4.

Man sieht also, daß auch Pilokarpin, ganz analog den wirksamen Hypophysenpräparaten, den Tonus der Froschgefäße herabsetzt. Diese Herabsetzung kann so beträchtlich sein, daß sie die Wirkung gleichzeitig zugesetzten Adrenalins aufhebt. (Siehe Tab. 3 u. Fig. 3.) Diese entgegengesetzte Wirkung der beiden Substanzen auf die Froschgefäße ist deshalb bemerkenswert, weil am Warmblüter das Adrenalin in seinen Wirkungen gerade durch Hypophysenpräparate auch in unseren Versuchen in Übereinstimmung mit den Angaben Kepinows[1]) mächtig gefördert wird[2]).

Eine Analogie der Hypophysenpräparate mit Pilokarpin und Histamin (Handovsky und Pick[3]) in bezug auf ihre Gefäßwirkung am Frosch ist unverkennbar; ebenso wie Histamin kann auch Hypophysin beim Meerschweinchen typischen peripheren Bronchialkrampf mit Lungenblähung auslösen.

Gegen eine Identifizierung des Histamins mit der wirksamen Hypophysensubstanz spricht jedoch neben anderen Tatsachen, z. B. differenten Wirkungen auf Blutdruck und Uterus (Guggenheim[4]), schon der Umstand, daß die für den im Histamin enthaltenen Imidazolring charakteristische Paulysche Reaktion (Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure) von keinem uns bisher zur Verfügung gestandenen Hypophysenpräparat, auch nicht von dem kristallisierten Hypophysinum sulf. Höchst, gegeben wird.

---

1) Kepinow, a. a. O.

2) Siehe die folgende Mitteilung.

3) Handovsky, H. und Pick, E. P., Untersuchung über die pharmakologische Beeinflußbarkeit des peripheren Gefäßtonus des Frosches. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 89, 1913.

4) Guggenheim, M., Zur Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Therapeut. Monatshefte Jahrg. 26, S. 795, 1912.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Zur Kenntnis der Wirkungen der Hypophysenpräparate.

III. Mitteilg.: Beeinflussung der Ergotoxinwirkung durch Hypophysin.

Von

A. Fröhlich und **E. P. Pick.**

(Mit 2 Kurven im Text.)

Aus unseren früheren Mitteilungen geht hervor, daß die Hypophysinwirkung in vielen Beziehungen Analogien zeigt mit den Ergebnissen der Erregung parasympathischer (autonomer) Nervenendigungen (Lungenvagus, Uterus, Harnblase, Froschblutgefäße). Dagegen weist die Wirkung intravenöser Injektionen von Hypophysenextrakten auf den allgemeinen Blutdruck Ähnlichkeit auf mit der Wirkung intravenöser Adrenalininjektion, wenn sie auch gewisse auffallende Unterschiede zeigt, die sich insbesondere in einem langsamen Anstieg, oft nach initialer Blutdrucksenkung, und prolongiertem flacherem Verlaufe der Kurve äußern.

Für die Charakterisierung der Hypophysinwirkung in dieser Richtung erschien es wünschenswert zu untersuchen, ob unter verschiedenen Bedingungen die Blutdruckwirkung des Hypophysins mit der des Adrenalins parallel geht. Dale[1]) hat die interessante Beobachtung gemacht, daß Ergotoxin die Endigungen der sympathischen Gefäßnerven partiell lähmt und zwar derart, daß die Lähmung nur die sympathischen Vasokonstriktoren (Förderer) elektiv betrifft, während die Endigungen des sympathischen Vasodilatatoren (hemmende Nerven) unbeeinflußt bleiben. Die Folge davon ist, daß eine dem Ergotoxin nachfolgende Adrenalininjektion oder Splanchnikusreizung nunmehr keine Blutdrucksteigerung, sondern vielmehr eine Blutdrucksenkung herbeiführen. Es lag demnach die Frage vor, wie Hypophysin den Blutdruck nach Ergotoxinvergiftung beeinflußt.

---

1) Dale, Journ. of physiol. Vol. 34, p. 163, 1906; Vol. 46, p. 291, 1913.

Wir haben in einer Reihe von Versuchen, von denen ein sehr charakteristischer mitgeteilt werden soll, beobachtet, daß nach vorhergehender intravenöser Injektion von verhältnismäßig bedeutenden Ergotoxinmengen (20—50 mg) Adrenalin, wie dies Dale beschreibt, die inverse Blutdrucksenkung auslöst. Injiziert man in diesem Zustande der elektiven Lähmung der Endigungen der sympathischen Vasokonstriktoren Hypophysenextrakte (Hypophyse-Vaporole Burrough-Wellcome & Co.), so tritt sofort die typische Blutdrucksteige-

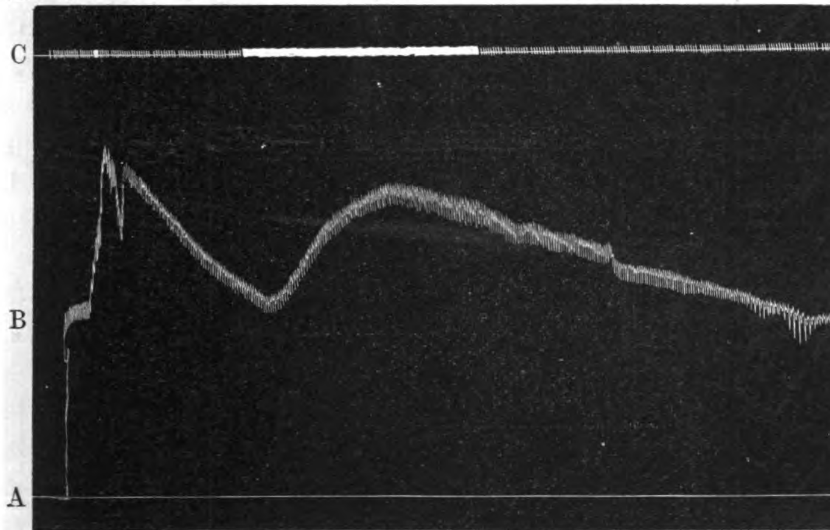


Fig. 1. Katze, Äthernarkose. Bei a: $^1/_{10}$ mg Adrenalin. Bei b: 50 mg Ergotoxin. A = Abszisse. B = Blutdruck aus der Karotis. C = Zeitmarkierung in Sekunden.

rung der Hypophysenextrakte ein. Unmittelbar nach dem Abklingen dieser Blutdrucksteigerung — etwa 3 Minuten nach Beginn der Ergotoxininjektion — wirkt dieselbe Menge Adrenalin, die vorher eine Blutdrucksenkung erzielt hat, wieder blutdrucksteigernd. Diese Blutdrucksteigerung des Adrenalins unterscheidet sich aber sehr wesentlich von einer normalen durch ihre abnorm lange Dauer. Sie erinnert an die Blutdruckwirkung nach Sensibilisierung der Adrenalinwirkung durch Kokain (Fröhlich und Loewi[1]) und durch Hypophysin (Kepinow[2]) (s. Fig. 1 u. 2).

Versuch vom 16. Mai 1913. Katze, Gewicht 3250 g, Äthernarkose. Injektion von $^1/_{10}$ mg Adrenalin: Blutdrucksteigerung von

1) Fröhlich und Loewi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 159.
2) Kepinow, ebenda Bd. 67, S. 247.

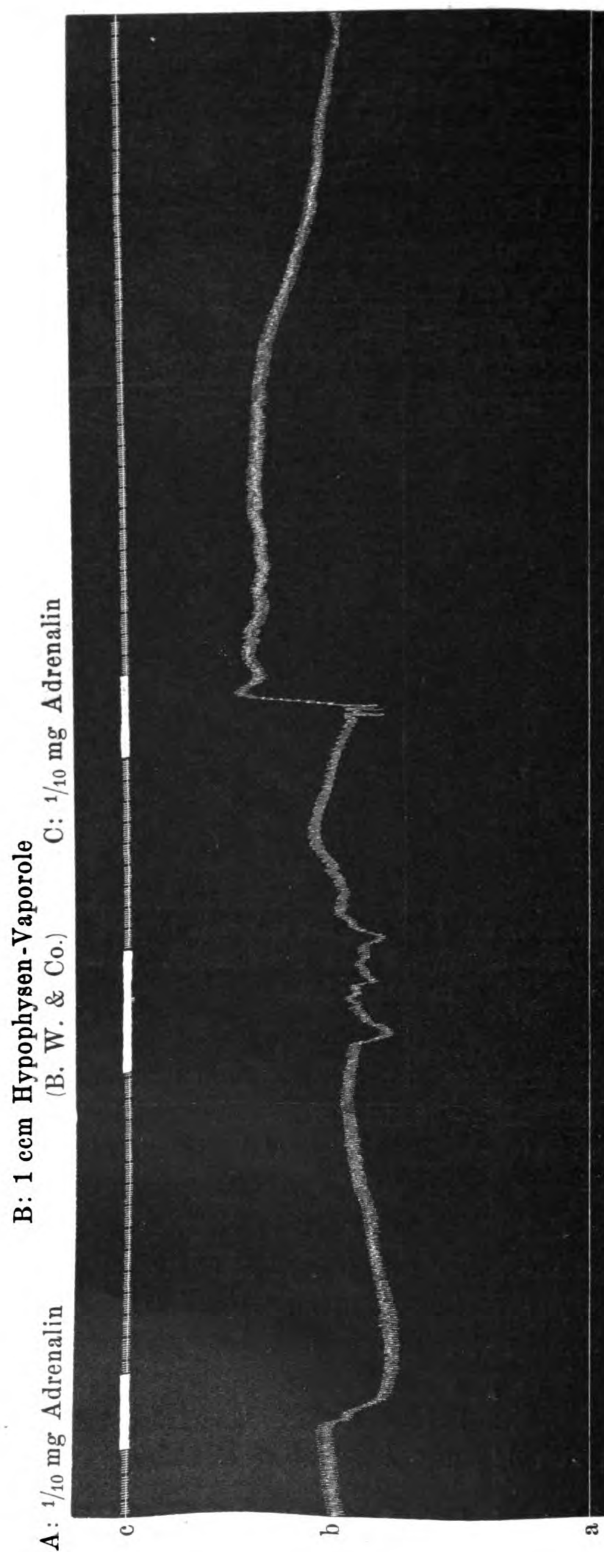


Fig. 2 (Fortsetzung von 1). Bei A: $^{1}/_{10}$ mg Adrenalin wirkt nach Ergotoxininjektion senkend auf den Blutdruck. Bei B: 1 ccm Hypophysen-Vaporole (Burroughs, Wellcome & Co.). Bei C: $^{1}/_{10}$ mg Adrenalin. Der Blutdruck steigt. Dauer der Steigerung **gegenüber Fig. 1 wesentlich verlängert. a = Abszisse. b = Blutdruck aus der Karotis. c = Zeitmarkierung in Sekunden.**

124 auf 240 mm Hg; nach etwa einer Minute erfolgt Absinken auf 130 mm Hg; sodann intravenöse Injektion von 50 mg Ergotoxin (Burrough-Wellcome & Co.): abermaliger Anstieg des Blutdrucks auf etwa 205 mm Hg. Allmähliches Absinken des Blutdrucks auf 114 mm Hg. Nach 3 Minuten wirkt $^1/_{10}$ mg Adrenalin noch schwach blutdrucksteigernd, nach weiteren 2 Minuten aber erzeugt $^1/_{10}$ mg Adrenalin ein Sinken des Blutdrucks von 178 mm auf 130 mm Quecksilber; im Verlaufe von 2 weiteren Minuten erhebt sich der Blutdruck auf 154 mm Quecksilber. Sodann wird intravenös 1 ccm Hypophysen-Vaporole (B. W. & Co.) injiziert; nach einer geringfügigen unregelmäßigen Blutdrucksenkung erhebt sich der Blutdruck im Verlaufe von etwa 1 Minute bis auf 178 mm Hg und sinkt allmählich auf 152 mm Hg. $1^1/_2$ Minute nach Injektion des Hypophysenpräparates erfolgt intravenöse Injektion von $^1/_{10}$ mg Adrenalin; der Blutdruck steigt sofort auf 212 mm Hg, bleibt durch $2^1/_2$ Minuten auf dieser Höhe und sinkt erst nach 5 Minuten ab bis auf 152 mm Hg, also bis zur Anfangshöhe. Bemerkenswerterweise bleiben auch in diesem Stadium des Versuchs die Pupillen spalteng (Ergotoxinwirkung).

Mit Rücksicht auf gewisse gemeinsame Wirkungen, welche dem Histamin und den Hypophysenpräparaten in bezug auf die glatte Muskulatur zukommen, wurde in einem anderen Versuche untersucht, ob dem Histamin bei der Katze die gleiche aufhebende Wirkung der Ergotoxinlähmung zukomme, wie dem Hypophysenextrakt. In einem zu diesem Zwecke angestellten Versuche, in welchem nach intravenöser Injektion von 30 mg Ergotoxin. phosphoricum die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins aufgehoben war, erzeugte 1 mg β-Imidazolyläthylamin (»Imido« Hoffmann-La-Roche) die charakteristische Blutdrucksenkung. 1 Minute nachher vermochte weder $^1/_{50}$ noch $^1/_{25}$ mg Adrenalin den Blutdruck zu steigern. Erst nachdem 4 Minuten später 2 ccm des Hypophysenextraktes (Hypophysen-Vaporole B. W. & Co.) intravenös injiziert worden waren, erzeugte $^1/_{50}$ mg und $^1/_{25}$ mg, ja selbst $^1/_{100}$ mg Adrenalin ausgesprochene Blutdrucksteigerung. Es kommt somit dem Histamin die gegen das Ergotoxin gerichtete antagonistische Wirkung der Hypophysenextrakte nicht zu.

Zusammenfassung.

Die mitgeteilten Versuche ergeben, daß Hypophysenextrakte dem Ergotoxin entgegenzuwirken vermögen. Andererseits geht aus den Beobachtungen von Kepinow und unseren eigenen hervor, daß Hypophysenpräparate den Warmblüter für die Adrenalinwirkung zu

sensibilisieren vermögen. Unter der Voraussetzung, daß eine derartige »Sensibilisierung« in dem Fortfall gewisser Hemmungen beruht, wäre die Annahme gestattet, daß das Hypophysin nicht allein die physiologischerweise vorhandenen Hemmungen, sondern auch die durch die lähmende Ergotoxinwirkung pathologisch gesteigerten Hemmungen zu beseitigen vermag. In diesem Sinne spricht nicht allein die sofort nach der Applikation der Hypophysenextrakte restituierte Adrenalinwirkung, sondern auch die auffallende Dauer ihrer Blutdrucksteigerung. Unter den gegebenen Bedingungen würden somit durch die Verdrängung des Ergotoxins die Vasokonstriktorenendigungen wieder frei und sowohl der Hypophysen- als auch der Adrenalinwirkung zugänglich. Es würde sich in dem einen Fall um einen Antagonismus zwischen Ergotoxin und Hypophysenextrakt, in dem anderen um einen Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin handeln. Daß die Vasodilatatoren von der Ergotoxinwirkung unbeeinflusst bleiben, scheint daraus hervorzugehen, daß auch kleine Dosen Histamin (1 mg) die charakteristische durch Vasodilatation bedingte Blutdrucksenkung erzeugen, wobei die elektive Ergotoxinlähmung unbeeinflußt bleibt.

Schlußsäze.

1. Hypophysenextrakte vermögen die Ergotoxinlähmung der sympathischen Vasokonstriktorenendigungen aufzuheben.
2. Histamin ist auf die Ergotoxinlähmung ohne Einfluß.

X.

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
zu Wiesbaden.
Leiter: Professor Weintraud.

Pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung.

Von
Dr. med. et phil. R. Abl.

»Die Beeinflussung der endogenen Purinausscheidung durch Arzneimittel ist bisher systematisch nicht untersucht worden,« schreibt Wiechowski in der eben erschienenen 11. Auflage von Neubauer-Hupperts »Analyse des Harns«, Wiesbaden 1913. In vorliegender Veröffentlichung nun soll eine Reihe von Daten niedergelegt werden, die als orientierende Vorarbeit einer systematischen Untersuchung über die pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung beim Menschen gelten soll. Einzelbeobachtungen liegen in der Literatur zahlreich vor[1]). Sie wurden beigebracht in dem Für und Wider um eine der zahlreichen Theorien über den Ursprung der Harnsäure; wobei insbesondere Horbaczewskis Leukocytentheorie anregend gewirkt hat. Es soll hier nicht die Geschichte dieses interessanten Kapitels der Stoffwechsellehre erzählt werden, die bis zum Jahre 1902 in H. Wieners Monographie »Die Harnsäure«[2]) ausführlich und kritisch vorliegt. Nur sei darauf hingewiesen, daß alle Bestrebungen, aus physiologischer Betrachtungsweise heraus den Ort der Harnsäurebildung aufzuzeigen, sich nicht durchzusetzen vermochten, daß im Banne der Entdeckungen von E. Fischer und Kossel, die Konstitution der Purinkörper betreffend, von Minkowskis

1) Literaturzusammenstellung bei F. H. Ulrici, »Über pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung«. Inaug.-Dissertation Marburg 1901, Th. Brugsch und A. Schittenhelm, »Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen« 1910 und Neubauer-Huppert, »Analyse des Harns«, 11. Aufl., 1913, Bd. II, S. 914 ff.

2) Ergebnisse der Physiologie. Wiesbaden, Bd. I[1], S. 555.

Befunden bei Hypoxanthinverfütterung und denen Weintrauds bei Thymusverfütterung sich die Purinforschung nur noch von chemischen Gesichtspunkten leiten ließ. Durch Camerer[1]), Burian und Schur[2]) erfolgte die scharfe Trennung des Harnpurins in »endogenen« und »exogenen« Anteil. Es wurde gezeigt, daß sich die Zellkernsubstanzen in vitro abbauen ließen bis zur Harnsäure. Diesen Vorgang übertrug man auf den lebenden Organismus, nicht nur für den »endogenen«, auch für den »exogenen« Anteil. Unter Verquickung und Verallgemeinerung der Anschauungen derer, die in ihrem Bedürfnis physiologisch zu lokalisieren, die Leukocyten, die Muskeln, die Drüsen als Quelle der Harnsäure in Anspruch nahmen, gelangte man zu der heutigentags von der Mehrzahl der Forscher vertretenen Lehre vom oxydativen Ursprung der Harnsäure, welche also »auf Mauserungsvorgänge im Organismus selbst, in dessen Organen als Folge des Lebensprozesses und seiner Betätigung«[3]) zurückzuführen ist. Diese nichts präjudizierende Fassung scheint weniger der Ausdruck der Forschungsergebnisse, der fortgeschrittenen Erkenntnis der geheimnisvollen Welt des intermediären Stoffwechsels zu sein, als vielmehr ein Sichbescheiden; auch bei den reinsten Vertretern obiger Anschauung findet man Vermutungen geäußert über besonderes »Harnsäurebildungsvermögen der Leber und vielleicht des Darmes.« Auch Schittenhelm vermutete auf Grund seiner reichen Erfahrung mit Organversuchen, der öfteren Befunde von Harnsäure in hydrolysierten Därmen, der Untersuchungen an Eckschen Fistelhunden einen Zusammenhang zwischen der Funktion des Pfortadergebietes und der Größe der »endogenen« Harnsäuremenge[4]). Immerhin. »Die Lehre von der oxydativen Harnsäurebildung war eine so gut fundierte und brachte für so viele Tatsachen eine zureichende Erklärung, daß man glaubte, mit dieser vollkommen auszureichen«, schrieb H. Wiener 1902[5]) und seither ist sie weiter durch zahlreiche Arbeiten, die immer unter dem Gesichtspunkte der chemischen Konstitution unternommen und gedeutet wurden, ausgebaut worden.

---

1) Camerer, Beiträge zur Erforschung der stickstoffhaltigen Bestandteile des Urins usw. Zeitschr. f. Biologie 35, 206, (1897).

2) Burian und Schur, Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pflügers Arch. 80, 241, (1900) und dieselben, II. Untersuchung. Ebenda 87, 239, (1901).

3) Brugsch und Schittenhelm, a. a. O. S. 50.

4) Mündliche Mitteilung bei Gelegenheit des diesjährigen Kongresses für innere Medizin und spätere schriftliche Mitteilung.

5) a. a. O. S. 606.

Bis uns 1908 Arthur Nicolaier und Max Dohrn[1]) mit der harnsäurevermehrenden Wirkung des Atophans, der 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure bekannt machten. Über einhalbes Hundert Arbeiten sind seither über Atophan erschienen, ohne daß es gelungen wäre, aus unserer jetzigen Lehre heraus die Wirkungsweise erklären zu können. In einer der letzten Veröffentlichungen[2]) schreibt Schittenhelm: »Es scheint uns, als ob eine strikte Definierung der Atophanwirkung aus all diesen Versuchen außerordentlich schwierig ist. Der Umstand, daß die einzelnen Autoren, jeder für sich, eine andere Theorie der Wirkungsweise angibt, zeigt die Schwierigkeit eklatant. Uns scheint es, als ob zweifellos das Atophan eine recht beträchtliche Einwirkung auf den intermediären Stoffwechsel ausübt.« Und eben von diesem Gesichtspunkt aus, irgendwie ein weiteres Moment zutage zu fördern, als Beweis für eine tatsächliche Störung des intermediären Stoffwechsels, sind die meisten anderen Arbeiten auch unternommen worden. Ohne Ergebnis. Auch in unserem Laboratorium habe ich ein Jahr lang Fragestellungen in diesem Sinne bearbeitet[3]). Es drängt sich der Zweifel auf: Sind diese Fragesstellungen richtig? Sind wir nach dem Stand unseres Wissens berechtigt, so zu fragen? Auf jedem anderen Gebiet des Stoffwechsels beschränken wir uns darauf, Tatsachen zu verzeichnen; wir sehen hochkomplizierte chemische Individuen bei der Einverleibung in den Organismus verschwinden und sehen wenige tief abgebaute Bruchstücke in den Exkreten wieder ans Tageslicht treten. Auf diese wenigen Botschaften hin wagen wir es nicht, Aussagen zu machen über die Art der tiefgreifenden chemischen Umsetzungen, wir können eben nur die Tatsachen verzeichnen.

Weintraud stellte 1911 die Theorie von der Nierenwirkung des Atophan auf. Sie war eine Arbeitshypothese und hatte als solche ihren Zweck erfüllt. Ihr Wert scheint aber darin zu liegen, daß durch sie, im Gegensatz zu der rein chemischen Betrachtung des Purinproblems, hier wieder die physiologische in ihr Recht trat[4]).

---

1) Über die Wirkung der Chinolinkarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Archiv f. klin. Med. 93, S. 331.

2) A. Schittenhelm und R. Ullmann, Über den Nukleinstoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 12, S. 360, 1913.

3) Veröffentlichung erfolgt an anderer Stelle.

4) An dieser Stelle möchte ich auf den Widerspruch hinweisen, der zwischen den in vorliegender Arbeit vertretenen Anschauungen und den neuerlichen Versuchen besteht, die Nierentheorie durch die Bluthamsäurebefunde zu stützen. Jeder, der sich mit Harnsäurenachweis im Blut abgemüht hat, weiß, daß es sich um Zufallsbefunde handelt; bei den neuen verbesserten Methoden um Zufalls-

Alle weiteren Untersuchungen wiesen mich auf den Verdauungskanal hin. Schon Weintraud hatte bei seinen Versuchen an Ratten mit Atophan stets Durchfälle erhalten, was ich auch später wiederholt bei Kaninchen feststellte. Eine einmalige größere Dosis, 3—5 g im Selbstversuch, überzeugt leicht von der Einwirkung auf den Darm, ein vernehmbares Gurren, eine vermehrte Peristaltik, die aber nach den Sensationen nicht der durch die Abführmittel erzielten gleicht. »Zuweilen wird beim Menschen nach Atophangebrauch leichterer Stuhlgang beobachtet.« Tiere mit Bauchfenster zeigten nach Atophan starke Hyperämie des Darmes, vermehrte Peristaltik, bedeutende Vermehrung des physiologischen Transsudates des Peritoneums. Weit deutlicher zeigten sich die Symptome der Hyperämie und der Hypersekretion des Darmes am Menschen, in einem Falle von Anus praeternaturalis. Auf dem diesjährigen Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden[1]) habe ich in dem Vortrag »Über die Beziehung zwischen Splanchnikustonus und Harnsäureausfuhr« auseinandergesetzt, was mich dazu brachte, die Gesetzmäßigkeit zwischen sekretorischer Erregung des Darmgebietes und damit der Durchblutung des Pfortadergebietes und der Harnsäureausfuhr aufzuzeigen. Wenn ich hierbei Sekretion und Zirkulation in Parallele setze, so bin ich doch weit entfernt, den Sekretionsvorgang als einfache Filtration aufzufassen. Die Untersuchungen von Ludwig und Rahn 1851 und Eckhard 1860 haben gezeigt, wie kompliziert die Verhältnisse für die Speicheldrüsen liegen. Wenn aber dort durch Erregung der sympathischen Elemente bei gleichzeitiger Gefäßkonstriktion eine Sekretion möglich ist, so handelt es sich um eine spärliche Absonderung eines dickflüssigen Speichels. Und es ist a priori einzusehen, daß ohne entsprechende Zufuhr von Nährmaterial mit dem Blutstrom es im höchsten Falle zur Liquidation des lokalen Zellbestandes kommen kann. Für einen zeitig protrahierten Vorgang, und nur von einem solchen können wir annehmen, daß er durch Zellschlacken im Urin zum Ausdruck kommt, werden wir nicht fehlgehen, eine entsprechende Zufuhr des Blutes vorauszusetzen. Ferner liegen die Ver-

---

befunde in quantitativer Beziehung. Für eine Verwertung der Befunde ist bei der Schwierigkeit der Methode Doppelanalyse, umfänglichstes Zahlenmaterial und Bestätigung durch zahlreiche Analytiker zu fordern. Und dies alles vorausgesetzt, wäre für vorliegendes Problem nichts, für die Gichtfrage wenig gewonnen. Wir fänden uns dann der Fragestellung wieder gegenüber, wie sie Minkowski in präziser Weise formuliert hat, in welcher Form kreist die Harnsäure oder ihre Vorstufen, die wir theoretisch fordern müssen und die unserem Nachweis entgeht.

1) Verhandlungen des Kongresses f. inn. Med. 1913, S. 187.

hältnisse für die Darmdrüsen anders. Reizung oder Durchschneidung der Vagi sind ohne Einfluß. Die einzige Beeinflussung der Darmsekretion ist gelungen durch Zerstörung der Fasern, die neben den Gefäßen zu den Darmschlingen verlaufen (Moreau)[1]), wobei es stets zu einer Lähmung der Gefäße kam, so daß die erzielte »paralytische Sekretion« (Hanau)[2]) und (Mendel)[3]) eben auch nur die Abhängigkeit der Sekretion von der Zirkulation dargetan hat.

Diese Überlegung und der Umstand, daß in der Tat der Durchblutungszustand in den meisten Fällen das augenfälligste Symptom ist, hat mich veranlaßt, die Harnsäureausfuhr in Parallele zu setzen zur Pfortaderdurchblutung und in letzter Linie zum Tonus des Eingeweidenervensystems. Man wird aber unschwer erkennen, daß ich, von ganz anderen Problemen ausgehend, durch meine Untersuchungen wider alles Erwarten dazu gekommen bin, die ursprüngliche Marešsche Theorie[4]) vom Ursprung der Harnsäure, mit neuen Beweismitteln zu stützen. Mareš selbst hatte seine Anschauungen unter der scheinbaren Wucht von Gegenbeweisen modifiziert, eingeschränkt[5]). Daß der Darm in Beziehung zur Harnsäure steht, wurde immer wieder von einzelnen Forschern unter Beibringung verschiedenster Beweismittel behauptet. So von Weintraud[6]), von Brandenburg[7]), der annahm, »daß die Harnsäurebildung in einer gewissen Abhängigkeit von der sekretorischen Tätigkeit des Darms stehe«, später von L. Hirschstein[8]); die Behauptung, daß das Sekret der Verdauungsdrüsen purinhaltig, hat sich für den normalen Organismus nicht bestätigen lassen[9]). Ich selbst habe zweimal in je 100 ccm filtrierten Darmsaft (vom unteren Ileum der Patientin mit Anus praeternaturalis) vergebens nach Purinbasen gesucht. Mareš trat erst 1910[10])

1) Bull. de l'acad. d. méd. 35, 1870.

2) Zeitschrift für Biologie 22, 1886, S. 195.

3) Pflügers Archiv Bd. 63, 1896, S. 425.

4) Archive slave de Biologie 3, 1888, S. 207. Sur l'origine de l'acide urique chez l'homme.

5) Monatshefte für Chemie 13, 1892, S. 101: »Zur Theorie der Harnsäurebildung im Säugetierorganismus«.

6) Weintraud, »Über Harnsäurebildung beim Menschen«. Dubois Arch. 1895, S. 382. — »Zur Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus.« Verhandlungen des XIV. Kongresses für innere Medizin 1896, S. 190.

7) C. Brandenburg, »Über die diagnostische Bedeutung der Harnsäure und Xanthinbasen im Urin«. Berl. klin. Wochenschr. 33, 1896, Nr. 7, S. 137.

8) »Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung.« Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57, 1907, S. 229.

9) Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Path. IV, 1907.

10) Pflügers Archiv Bd. 134, S. 59.

wieder, also nach 18 Jahren, dann von seinem Assistenten Smetanka unterstützt, mit neuen Beweisen für seine ursprüngliche Theorie hervor, worauf ich weiter unten nochmals zurückkomme. Wenn auch alle Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der ursprünglichen Anschauung des Mareš spricht, vom Ursprung der Harnsäure als Abbauprodukte bei der Funktion der Drüsenzelle, so scheint doch vorderhand die Möglichkeit eines exakten Beweises ausgeschlossen. Da ein Parallelismus von Erscheinungen (vermehrte Darmsekretion, Hyperämie des Splanchnikusgebietes, sehr häufig Hyperleukocytose in peripheren Gefäßbezirken, schließlich vermehrte Harnsäureausfuhr) für sich noch nichts über den Kausalzusammenhang auszusagen erlaubt (man denke nur an die Möglichkeit einer wenn auch teilweisen Harnsäuresynthese in der Leber, die ebenso wie die Funktion des Darmes quantitativ abhängig wäre von der Durchblutung des Pfortadergebietes), deshalb möchte ich meine Befunde nicht deuten als direkte Beweise für Mareš Theorie, sondern in weitfassendster Form, nur für den Parallelismus eintreten, der zwischen Harnsäureausfuhr einerseits und Darmsekretion und Pfortaderdurchblutung andererseits besteht.

Als völlige Bestätigung der ursprünglichen Darstellung von Mareš in bezug auf die Lokalisierung aber kann folgende Überlegung angesehen werden: Es gelang mir die Depression des »endogenen« Harnsäurewertes bis auf 19%, 8 cg absolutes Maß, mit Uzara, einem Pharmakon, von dem hier nur die anämisierende, sekretionshemmende Wirkung in Frage kommt, andere Autoren haben mit anderen Mitteln Depressionswerte bis 5 cg gefunden. Durch Atophan lassen sich Werte bis über 1 g erhalten, d. h. pharmakologisch läßt sich die Ausscheidung um das 20fache variieren und der parallellaufende physiologische Vorgang ist eine Anämisierung oder Hyperämisierung des Darmes. Das spricht dafür, daß die Harnsäure nicht aus dem Umsatz aller Körperzellen stammt, wie neuerdings Mareš will, wobei er den Drüsenzellen eine Vorzugsstellung einräumt, sondern die Quelle scheint ausschließlich im Darmgebiet zu liegen.

Der Beweise für die von mir behaupteten Zusammenhänge sind dreierlei. Erstens, die Inspektion, wobei in erster Linie der Mensch von dessen Purinstoffwechsel wir handeln, zu berücksichtigen sein wird. Fälle von Darmfisteln, bloßgelegten Eingeweiden, durchschimmernden Hernien usw. sind nicht zu selten. Ferner wird zu zeigen sein, was ich bereits in meinem Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin angedeutet, daß die Harnsäurevermehrung durch »exogenes« Purin dieselbe Gesetzmäßigkeit erfüllt. Und drittens,

daß pharmakologisch geänderte Durchblutung des Pfortadergebietes und Änderung des Sekretionszustandes im Darm zu der erwarteten Veränderung in der ausgeschiedenen Menge der Harnsäure führt. Für diesen letzten Teil der Beweise möchte ich, unter Hinweisung auf die zahlreichen Befunde anderer Autoren, einiges Tatsachenmaterial hiermit niederlegen, als gleichzeitige Vorarbeit, wie eingangs erwähnt, für eine systematische Untersuchung der pharmakologischen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung.

Die Untersuchungen wurden an Patienten und Rekonvaleszenten angestellt, die in bezug auf den Stoffwechsel als normal anzusehen waren, insofern nicht das Gegenteil ausdrücklich angeführt ist. Die Ernährung war möglichst gleichmäßig unter Vermeidung von Fleisch, alkoholischen Getränken, Kaffee. Wo eine gleichmäßige, abgewogene Fleischnahrung gegeben wurde, ist es besonders angeführt. Von einer Bestimmung des Phosphors und Stickstoffs habe ich abgesehen, nachdem ich mich von deren Konstanz überzeugt habe und die zahlreichen Atophanarbeiten und frühere Arbeiten über Beeinflussung der Harnsäureausscheidung dargetan haben, daß keinerlei Beziehung besteht. Für die Behauptung, daß toxischer Eiweißzerfall zur Harnsäurevermehrung führt, hergeleitet aus den Vorstellungen über exogenes Purin, fehlen die Beweise. So weit eine Vermehrung statthat, erkläre ich sie aus dem Auftreten von toxischen Spaltprodukten, die starke Gefäßwirkung haben. Ich werde mich an anderer Stelle noch damit befassen. Es wäre wünschenswert gewesen, manchem Zusammenhang weiter nachzugehen, doch das muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die Überwindung äußerer Schwierigkeiten war ohnehin eine große. Teilweise wurden die Untersuchungen durch zufällige therapeutische Indikation ermöglicht, bei denen langdauernde Vorperioden nicht angängig waren, andererseits mußte erst die Einwilligung der Patienten erwirkt werden.

Die Harnsäureanalysen erfolgten nach der Methode von Folin-Schaffer, stets in Doppelbestimmungen. Bei starker Diurese nahm ich gleichzeitig die Aussalzung mit Ammoniumchlorid vor oder machte Kontrollbestimmungen nach Krüger-Schmid oder Salkowski.

Die Besprechung und Deutung der Resultate soll weiter unten geschehen, hier zunächst nur die experimentellen Daten:

Calcium carbonicum.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, purinarm ernährt. Durchschnitt aus drei »endogenen« Werten von früheren Untersuchungen her 0,437 g Harnsäure.

21./22. I. 1913,	680 ccm	Harnmenge,	0,0641 %	und	0,436 g	Harnsäure	
22./23. » »	von 8 Uhr a. m. ab dreimal 1 g Calc. carbon. in pulv.						
	1580 ccm	Harnmenge,	0,0236 %	und	0,373 g	Harnsäure	
23./24. » »	1310 »	»	0,0356 »	»	0,467 »	»	
24./25. » »	1170 »	»	0,0427 »	»	0,500 »	»	

Ergebnis: Durch 3 g Calcium carbonicum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 15 % auf 85 %, von 0,436 g (Vortag) auf 0,373 g. Ferner vermehrte Diurese.

Calcium carbonicum.

Derselbe Patient purinarm ernährt.

18./19. III. 1913,	1400 ccm	Harnm.,	0,0292 %	u.	0,410 g	Harns.	Mittel
19./20. » »	1470 »	»	0,0285 »	»	0,419 »	»	
20./21. » »	1350 »	»	0,033 »	»	0,445 »	»	0,427 g
21./22. » »	1280 »	»	0,0338 »	»	0,433 »	»	0,439 g
22./23. » »	1850 »	»	0,0116 »	»	0,218 »	»	

am 22. von 8 Uhr a. ab dreimal 3 g Calcium carbonicum in pulv.

23./24. III. 1913,	1200 ccm	Harnmenge,	0,021 %	u.	0,252 g	Harnsäure
24./25. » »	1130 »	»	0,0281 »	»	0,319 »	»
25./26. » »	1320 »	»	0,0308 »	»	0,407 »	»
26./27. » »	1540 »	»	0,0255 »	»	0,393 »	»
27./28. » »	1510 »	»	0,0285 »	»	0,430 »	»

Ergebnis: Durch 9 g Calcium carbonic. Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 49,7 % auf 50,3 % von 0,433 g (Vortag) auf 0,218 g. Wirkung drei Tage hindurch deutlich. Vom 21./22. mit 0,433 g bis zum 27./28. mit 0,430 g beträgt das Gesamtdefizit 0,570 g Harnsäure. Ferner deutlich vermehrte Diurese.

Calcium lacticum und Atophan.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

4./5. X. 1912,	2710 ccm	Harnmenge,	0,0092 %	und	0,251 g	Harnsäure
5./6. » »	10 Uhr a. Blutdruck 165 cm Wasser, 2 g Atophan in pulv., 12 Uhr a. Blutdruck 145 cm					
	1 Uhr p. 20 g Urea in pulv.					
	2940 ccm	Harnmenge,	0,016 %	und	0,452 g	Harnsäure
6./7. » »	2360 »	»	0,004 »	»	0,100 »	»
7./8. » »	2870 »	»	0,008 »	»	0,230 »	»
8./9. » »	2370 »	»	0,0087 »	»	0,207 »	»
9./10. » »	10 Uhr a. 2 g Atophan, 10,45 Uhr a. 5 g Calc. lacticum in pulv.					
	2600 ccm	Harnmenge,	0,0045 %	und	0,117 g	Harnsäure
	deutliche Oxyatophanreaktion im Harn (zeisiggelbe Färbung auf Salzsäurezusatz)					
10./11. » »	2460 ccm	Harnmenge,	0,0105 %	und	0,258 g	Harnsäure

Ergebnis: Mittelwert vom 4./5., 7./8., 8./9. und 10./11. = 0,237 g, am 5./6. durch 2 g Atophan Steigerung auf 0,452 g = 90 %.

Am 6./7. starke negative Schwankung, der mitverfütterte Harnstoff (um zu zeigen, daß kein Anhalt für die Annahme einer Harnsäuresynthese durch Atophan) außer auf die vermehrte Diurese ohne Einfluß. Am 9./10. anstatt Steigerung der Harnsäureausfuhr durch 2 g Atophan eine Herabsetzung durch die mitverfütterten 5 g Calcium lactic. um 50 % gegen Mittelwert (0,237 g) um 44 % gegen Vortagswert (0,207 g). Also Calcium lacticum hebt die Atophanwirkung auf.

Calcium carbonicum und Atophan.

Patientin K. J., 16 Jahre, 58 kg. Chlorose, purinarm ernährt. Mittel aus den »endogenen« Harnsäurewerten vom 28. II., 3./4., 7./8., 9./10., 10./11., 16./17., 17./18. und 21./22. III. 1913 = 0,460 g Harnsäure.

23./24. III. 1913, 1530 ccm Harnmenge, 0,0274 % = 0,419 g Harnsäure
am 24. von 8 Uhr a. ab dreimal je 5 g Calcium carbonic. und je eine Stunde später 1 g Atophan
24./25. III. 1913, 1650 ccm Harnmenge, 0,0356 % u. 0,587 g Harnsäure
deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
25./26. III. 1913, 1250 ccm Harnmenge, 0,0191 % u. 0,239 g Harnsäure
26./27. » » 1250 » » 0,0203 » » 0,254 » »
27./28. » » 940 » » 0,0349 » » 0,328 » »
28./29. » » 1950 » » 0,0266 » » 0,519 » »
am 28. um 8 Uhr a. 10 g Witte Pepton per os.

Ergebnis: Durch 3 g Atophan gegen Mittelwert (0,460 g) nur Steigerung der Harnsäureausfuhr um 27 % infolge von 15 g Calcium carbonicum, dem auch nachfolgende starke Depression, die drei Tage dauert, zuzuschreiben ist. Also wenn auch nicht völlige, so doch teilweise Unterdrückung der Atophanwirkung, länger dauernde Depression des »endogenen« Wertes durch Calcium. Der Wert vom 28./29. mit 0,519 g kann etwas über dem Mittel liegen, infolge des Pepton; hierdurch deutliche Vermehrung der Diurese.

Baryum sulfuricum.

Patient W. R., 33 Jahre, 62 kg. Kopfschmerz, seit vier Tagen purinarm ernährt.

11./12. II. 1913, 1750 ccm Harnmenge, 0,027 % und 0,473 g Harnsäure
12./13. » » 1930 » » 0,0221 » » 0,427 » »
13./14. » » um 7 Uhr p. am 13. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
1460 ccm Harnmenge, 0,0195 % und 0,285 g Harnsäure
14./15. II. » 1520 » » 0,0131 » » 0,199 » »
Nachtage nicht vorhanden, da Patient entlassen wurde.

Ergebnis: An den beiden Vortagen scheidet Patient im Mittel je 0,450 g Harnsäure, an den beiden folgenden Tagen im Mittel je 0,242 g Harnsäure aus; Baryum sulfuricum verursacht also eine Depression um 47 % auf 53 %. Die Wirkung ist noch stärker zu veranschlagen, da am 13./14. das Baryum sulfuricum erst um 7 Uhr p. gegeben wurde, von dem Harnsäure-

wert 0,285 g noch ein normaler Wert für die Tagesstunden zu verrechnen ist.

Baryum sulfuricum und Atophan.

Patient R. H., 29 Jahre, 58 kg. Neurasthenie, seit drei Tagen purinarm ernährt.

26./27. XI. 1912, 2500 ccm Harnmenge, 0,0165 % u. 0,412 g Harnsäure
am 26. um 7 Uhr p. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
27./28. XI. 1912, 2620 ccm Harnmenge, 0,0109 % u. 0,286 g Harnsäure
28./29. » » von 8 Uhr a. ab dreimal 1 g Atophan, deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
2350 ccm Harnmenge, 0,0158 % u. 0,370 g Harnsäure
29./30. » » 2420 » » 0,017 » » 0,417 » »

Ergebnis: Vortag (26./27.) und Nachtag (29./30.) ergeben gut übereinstimmende Werte und das Mittel 0,415 g. Es scheint sich im Tagesharn vom 26./27. noch nicht eine Wirkung des abends verfütterten Baryums auszudrücken. Am 27./28. deutliche Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 31 % auf 0,286 g; am 28./29. ist noch nicht der »endogene« Wert erreicht, also noch Nachwirkungdes Schwerspats vorhanden; geschweige denn eine Vermehrung über den »endogenen« Wert hinaus durch 3 g Atophan.

Buryum sulfuricum und Fleischkost.

Patient F. H., 52 Jahre, 63 kg. Schultergelenksentzündung, täglich 100 g Kalbfleisch.

23./24. I. 1913, 2150 ccm Harnmenge, 0,0353 % und 0,758 g Harnsäure
24./25. » » um 8 Uhr a. am 24. 100 g Baryum sulfuricum in Grießbrei
1140 ccm Harnmenge, 0,0413 % und 0,471 g Harnsäure
25./26. » » 1590 » » 0,047 » » 0,747 » »
zur chirurgischen Abteilung verlegt.

Ergebnis: Die durch Fleischkost erhöhte Harnsäureausscheidung wird durch Baryum sulfuricum um 38 % auf 62 % herabgedrückt.

Bismutum subnitricum.

Patientin K. J., 16 Jahre, 59 kg. Chlorose, vom 20. II. ab purinarm ernährt.

28. II./1. III. 1913, 1620 ccm Harnmenge, 0,0296 % u. 0,479 g Harnsäure
1./2. » » von 8 Uhr a. ab dreimal 2 g Bismutum subnitricum in pulv.
1600 ccm Harnmenge, 0,018 % u. 0,288 g Harnsäure
2./3. » » 980 » » 0,0413 » » 0,405 » »
3./4. » » 1530 » » 0,0282 » » 0,431 » »

Ergebnis: Durch 6 g Bismutum subnitricum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 40 % auf 60 %. Verringerte Diurese am Nachtage.

Bismutum subnitricum.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, dauernd purinarm ernährt. Mittel für »endogenen« Harnsäurewert aus früheren Versuchen 0,437 g.

19./20. IV. 1913, 1120 ccm Harnmenge, 0,0375 % und 0,420 g Harnsäure
20./21. » » 1860 » » 0,0225 » » 0,419 » ».
21./22. » » von 8 Uhr a. ab am 21. 2mal 2 g Bismutum subnitricum in pulv.
1200 ccm Harnmenge, 0,0281 % u. 0,337 g Harnsäure
22./23. » » 1750 » » 0,0233 » » 0,407 » »

Ergebnis: Durch 4 g Bismutum subnitricum Depression des »endogenen« Harnsäurewertes um 19,8 % auf 80,2 %. Diurese gegen Vortag und Nachtag verringert.

Bismutum subnitricum bei Leukämie.

Patient J. N., 50 Jahre, 62 kg. 160 000 Leukocyten pro mm³ seit 2 Tagen fleischfrei ernährt.

8./9. IV. 1913, 1800 ccm Harnmenge, 0,0596 % und 1,073 g Harnsäure
9./10. » » viermal 1 g Bismutum subnitricum. Urinflasche vom Patienten zerschlagen.
10./11. IV. 1913, viermal 1 g Bismutum subnitricum
2160 ccm Harnmenge, 0,04113 % u. 0,899 g Harnsäure
11./12. » » 1500 » » 0,068 » » 1,024 » »
aus dem Krankenhause entlassen.

Ergebnis: Der zweite Tag der Medikation läßt eine deutliche Herabsetzung des »endogenen« Harnsäurewertes bei einem Leukämiker erkennen um 16 % gegen den Wert vom 8./9., um 0,174 g absolut durch Bismutum subnitricum.

Bismutum subnitricum bei Leukämie.

Patient A. S., 20 Jahre, 66 kg. 280000 Leukocyten pro mm³.
Gemischte gleichmäßige Kost.

Datum 1913	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Gesamt-Stickstoff g	Harnsäure %	Harnsäure g	
15./16. IV.	1600	1016	11,072	0,091	1,456	
16./17. »	1600	1015	12,640	0,105	1,680	
17./18. »	1815	1015	15,910	0,098	1,813	
18./19. »	1250	1020	10,163	0,095	1,188	
19./20. »	1450	1020	14,118	0,098	1,447	
20./21. »	1250	1017	11,725	0,090	1,125	
21./22. »	1250	1017	8,940	0,1076	1,292	
22./23. »	1250	1019	9,370	0,0968	1,209	
23./24. »	1200	1020	10,548	0,0656	**0,787**	} fünfmal 2 g Bis. sub. i. pulv.
24./25. »	1350	1020	4,874	0,0885	1,195	
25./26. »	1550	1016	9,068	0,0855	1,325	
26./27. »	1250	1020	8,925	0,0836	1,045	

Ergebnis: Durch 10 g Bismutum subnitricum erfolgt Depression der Harnsäureausscheidung von 1,209 g auf 0,787 g, also um 0,422, d. h. um 35 % auf 65 %. Am folgenden Tag Stickstoffdepression auf 46,4 %. Etwas verringerte Diurese.

Bismutum subnitricum und Atophan.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, seit 1. IV. purinarm ernährt.

14./15.	IV.	1913,	1860 ccm	Harnmenge	0,028 %	u.	0,538 g	Harnsäure
15./16.	»	»	3550 (15./16. und 16./17.)	»	» zusammen bestimmt.	pro die	0,517 »	»
16./17.	»	»						
17./18.	»	»	1630	»	» 0,0323 %	und	0,526 »	»
18./19.	»	»	1970	»	» 0,0259 »	»	0,510 »	»
19./20.	»	»	2330	»	» 0,0199 »	»	0,464 »	»
20./21.	»	»	1520	»	» 0,0266 »	»	0,404 »	»
21./22.	»	»	1380	»	» 0,0431 »	»	0,595 »	»

am 21. von 8 Uhr a. ab dreimal je 2 g Bismut. subnit. u. je 1 g Atophan

22./23.	IV.	1913,	1130 ccm	Harnmenge,	0,0278 %	u.	0,314 g	Harnsäure
23./24.	»	»	1650	»	» 0,0341 »	»	0,565 »	»
24./25.	»	»	1960	»	» 0,0218 »	»	0,426 »	»

Ergebnis: Mittelwert aus sieben Vortagen 0,490 g. Ursache der Senkung am 19./20. und 20./21. unbekannt. Durch 3 g Atophan gegen Vortagmittel um Steigerung um 19 % gegen den tiefen Vortagwert (0,404 g) um 47 %, so daß sicher teilweise Unterdrückung der Atophanwirkung vorliegt. Am 22./23. starke negative Schwankung, am 23./24., wie auch bei anderen Versuchen, die Atophanwirkung zu unterdrücken, schon beobachtet, nachträglich Andeutung die Atophanwirkung zur Geltung zu bringen.

Bismutum subnitricum und Atophan.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

18./19.	IV.	1913,	1850 ccm	Harnmenge,	0,0161 %	u.	0,298 g	Harnsäure
19./20.	»	»	1420	»	» 0,0206 »	»	0,293 »	»
20./21.	»	»	2160	»	» 0,0131 »	»	0,283 »	»
21./22.	»	»	1750	»	» 0,0154 »	»	0,270 »	»
22./23.	»	»	um 11 Uhr a. 2 g Bismut. subnitr., 12 Uhr a. 2 g Bismut. subnitr., 12,30 Uhr p. 1 g Atophan, 3 Uhr p. 2 g Bismut. subnitr., 3,30 Uhr p. 1 g Atophan, 6 Uhr p. 2 g Bismut. subnitr., 6,30 Uhr p. 1 g Atophan (zusammen 8 g Bismutum subnitricum und 3 g Atophan)					
			2220 ccm	Harnmenge,	0,033 %	u.	0,733 g	Harnsäure
23./24.	IV.	1913,	1700	»	» 0,0233 »	»	0,395 »	»
24./25.	»	»	1230	»	» 0,0161 »	»	0,198 »	»
25./26.	»	»	1610	»	» 0,018 »	»	0,290 »	»

Ergebnis: 8 g Bismutum subnitricum unterdrücken die Atophanwirkung nicht; Steigerung der Harnsäureausfuhr auf 271 % gegen den Vortag. Deutliche negative Schwankung zwei Tage später.

Uzara[1]).

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Ischias, dauernd purinarm ernährt.

14./15.	I. 1913,	1200 ccm Harnmenge,	0,0382 %	u. 0,458 g Harnsäure
15./16.	» »	1150 » »	0,0405 »	» 0,466 » »
16./17.	» »	1300 » »	0,0304 »	» 0,395 » »
17./18.	» »	1460 » »	0,0293 »	» 0,428 » »
18./19.	» »	8 Tabletten Uzara über den Tag verteilt 1250 ccm Harnmenge,	0,00675 %	u. 0,084 » »
19./20.	» »	1070 » »	0,0394 »	» 0,422 » »

Ergebnis: Durch 40 mg Uzarin, Herabsetzung der Harnsäureausfuhr von 0,428 g (Vortag) 0,084 g d. h. um 81 % auf 19 %.

Uzara und Atophan.

Patientin S. R., 67 Jahre, 49 kg. Bronchitis, seit vier Tagen purinarm ernährt.

26./27.	II. 1913,	1500 ccm Harnmenge,	0,0221 %	u. 0,332 g Harnsäure
27./28.	» »	von 8 Uhr a. ab stündlich 2 Tabletten Uzara, zusammen 10 Stück = 50 mg, um 11,30 Uhr a. 1 g Atophan, um 12,30 Uhr p. 1 g, zusammen 2 g Atophan im Harn deutliche Oxyatophanreaktion 1750 ccm Harnmenge,	0,0161 %	u. 0,282 g Harnsäure
28./1.	III. 1913,	1600 » »	0,0229 »	» 0,366 » »
1./2.	» »	920 » »	0,0184 »	» 0,169 » »
2./3.	» »	1140 » »	0,0244 »	» 0,278 » »

Ergebnis: Gegen den Vortag (0,332 g) durch Uzara Depression auf 0,282 g, d. h. auf 84 % damit völlige Unterdrückung der Atophanwirkung. Am Nachtag (28./1. III.) Andeutung das Atophan zur Geltung zu bringen, doch mit 0,366 g gegen den 26./27. mit 0,332 g nur Steigerung um 10 %. Am zweiten Nachtag tiefe Depression.

Uzara und Atophan.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

5./6.	II. 1913,	0,276 g Harnsäure	
6./7.	» »	0,273 » »	
17./18.	» »	0,265 » »	
21./22.	» »	0,265 » »	
1./2.	III. »	0,286 » »	Mittelwert 0,270 g
2./3.	» »	0,271 » »	
3./4.	» »	0,293 » »	
4./5.	» »	0,246 » »	
5./6.	» »	0,256 » »	

---

1) Verwendet wurden die Tabletten, die je 5 mg der gereinigten wirksamen Droge enthalten sollen, vgl. A. Gürber, Über Uzara, ein neues, organotrop wirkendes Antidiarrhoikum. Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40.

16./17.	III. 1913,	1530 ccm Harnmenge, 0,0203 % und 0,311 g Harnsäure
17./18.	» »	6 Tabletten = 30 mg Uzara über den Tag verteilt. 1230 ccm Harnmenge, 0,015 % und 0,185 g Harnsäure
18./19.	» »	6 Tabl. Uzara und 3 g Atophan über den Tag verteilt 1280 ccm Harnmenge, 0,0176 % und 0,225 g Harnsäure deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
19./20.	» »	6 Tabl. Uzara über den Tag verteilt 1720 ccm Harnmenge, 0,0157 % und 0,273 g Harnsäure
20./21.	» »	1920 » » 0,0071 » » 0,136 » »
21./22.	» »	1260 » » 0,018 » » 0,227 » »

Ergebnis: Am ersten Uzaratag 17./18. Herabsetzung der Harnsäureausfuhr auf 0,185 g, d. h. um 41 % auf 59 %. Am Uzaraatophantag 18./19. kleiner Aufstieg, aber noch 17 % unter dem »endogenen« Wert (0,270) trotz 3 g Atophan, das resorbiert wurde, wie die Oxyatophanreaktion zeigte.

Am Uzaranachtag (19./20.) Andeutung das Atophan zur Geltung zu bringen, es reicht aber nur aus (0,273 g) die Uzarawirkung zu kompensieren und den Mittelwert (0,270) zu erreichen. Am Nachtag 20./21. tiefe Depression (0,136 g) negative Schwankung in der Atophanwirkung paart sich mit Uzaraeffekt.

Atropin und Atophan.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronia, dauernd purinarm ernährt.

Mittelwert 21./22. II., 24./25. II. 1913, 0,222 g Harnsäure

2./3.	III. 1913,	600 ccm Harnmenge, 0,0413 % und 0,248 » »
3./4.	» »	620 » » 0,0345 » » 0,214 » »
4./5.	» »	um 11 Uhr a. 0,8 mg Atropin subkutan und 1 g Atophan, um 5 Uhr p. 1,0 mg Atropin subkutan und 1 g Atophan, 500 ccm Harnmenge, 0,0503 % und 0,252 g Harnsäure, deutliche Oxyatophanreaktion im Harn
5./6.	III. 1913,	890 ccm Harnmenge, 0,0173 % und 0,154 g Harnsäure
6./7.	» »	800 » » 0,0154 » » 0,123 » »
7./8.	» »	900 » » 0,0206 » » 0,185 » »
11./12.	» »	900 » » 0,0289 » » 0,260 » »
12./13.	» »	800 » » 0,0296 » » 0,237 » »
13./14.	» »	1000 » » 0,0255 » » 0,255 » »

Ergebnis: 2 g Atophan und 1,8 mg Atropin sulfuric ergeben gegen das Mittel der beiden Vortage eine Steigerung um 9 %, ein Wert, der bei den geringen absoluten Werten innerhalb der natürlichen Schwankungen liegt, gegen den einen Vortag mit 0,248 g und dem späteren Nachtag (11./12.) mit 0,260 g ist überhaupt keine Wirkung zu verzeichnen. Atropin hebt also die Atophanwirkung auf; aber nicht umgekehrt; die bekannte Depression in der Harnsäureausscheidungsgröße, die von Atropin bewirkt wird, ist hier drei Tage deutlich, am 6./7. mit dem Zusammenfallen der Atropin- und negativen Atophanwirkung werden nur 0,123 g Harnsäure, d. h. 55 % vom Vortagemittelwert ausgeschieden.

Arsen.

Patientin F. K., 24 Jahre, 58 kg. Lues latens, purinarm ernährt.

10./11. II. 1913, 610 ccm Harnmenge, 0,0398 % u. 0,242 g Harnsäure
11./12. » » 0,3 g Salvarsan intravenös, um 12 Uhr a.
1720 ccm Harnmenge, 0,0290 % u. 0,499 » »
12./13. » » 810 » » 0,030 » » 0,243 » »
13./14. » » um 12 Uhr a. 0,5 g Salvarsan intravenös
12 Uhr a.— 8 Uhr p., 330 ccm Harnmenge, 0,04725 % u. 0,156 » »
8 » p.— 4 » a., 180 » » 0,083 » » 0,149 » »
4 » a.—12 » » 120 » » 0,0825 » » 0,099 » »
zusammen 630 » » 0,404 » »
16./17. I. 1913, 630 ccm Harnmenge, 0,0465 % u. 0,293 » »
17./18. » » 1030 » » 0,027 » » 0,278 » »

Ergebnis: Durch die erste Injektion Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Vortrag um 106 %, durch die zweite Injektion Steigerung gegen den Vortrag um 66 %, hierbei tritt die Einwirkung der Injektion auch in den Einzelportionen des Tages deutlich hervor:

1. Tagesdrittel post injection. 0,156 g Harnsäure
2. » » (Nacht) 0,149 » »
3. » » (Morgen) 0,099 » »

Das Nachtdrittel, das physiologischerweise nur einen Bruchteil des Morgendrittels beträgt, ist hier um 50 % größer als das folgende Morgendrittel.

Arsen, Sinapis.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose, seit 19. II. purinarm ernährt.

23./24. II. 1913, 2120 ccm Harnmenge, 0,015 % u. 0,318 g Harnsäure
24./25. » » 580 » » 0,057 » » 0,331 » »
25./26. » » 1400 » » 0,024 » » 0,336 » »
26./27. » » dreimal 7 Tropfen Sol. Fowl. = 0,0035 g Kal. arsenicos
1950 ccm Harnmenge, 0,0255 % u. 0,497 g Harnsäure.
27./28. » » dreimal 7 Tropfen Sol. Fowl. = 0,0035 g Kal. arsenicos
1500 ccm Harnmenge, 0,0285 % u. 0,434 g Harnsäure
28. II./I. III. » 1700 » » 0,0233 » » 0,396 » »
1./2. » » 1150 » » 0,030 » » 0,350 » »
am 1. III. zweimal 0,2 g Fructus Capsici.
2./3. » » 1700 ccm Harnmenge, 0,0221 % u. 0,376 » »
3./4. » » 930 » » 0,0405 » » 0,377 » »
4./5. » » 1800 » » 0,0199 » » 0,358 » »
5./6. » » 1600 » » 0,0311 » » 0,498 » »
am 5. auf Speckbrot 15 g Senf
6./7. » » 2250 ccm Harnmenge, 0,0158 % u. 0,356 » »
7./8. » » 1310 » » 0,0263 » » 0,345 » »

Ergebnis: Das Mittel vom 24./25. und 25./26. beträgt 0,334 g
am 26./27. Steigerung um 49 %
» 27./28. » » 30 » , durch dreiwertiges Arsen per os.

Die geringe Vermehrung in der Harnsäureausfuhr am 2./3. und 3./4. möchte ich nicht auffassen als Wirkung von Fructus Capsici. Dagegen ist die Wirkung von 15 g Senf augenfällig, gegen den Vortrag eine Steigerung um 39 %.

Sinapis.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronica, dauernd purinarm ernährt,

6./7. IV. 1913,	760 ccm	Harnmenge,	0,0315 %	u.	0,239 g	Harnsäure
7./8. » »	780 »	»	0,0405 »	»	0,316 »	»
9./8. » »	auf Butterbrot 20 g Senf					
	1300 ccm	Harnmenge,	0,0338 »	»	0,439 »	»
9./10. » »	750 »	»	0,0371 »	»	0,278 »	»
10./11. » »	960 »	»	0,0315 »	»	0,302 »	»
11./12. » »	1010 »	»	0,0259 »	»	0,262 »	»

Ergebnis: Durch 20 g Senf gegen das Mittel der beiden Vortage (0,277 g) eine Steigerung der Harnsäureausfuhr um 58 %, gegen den 7./8. (0,316 g) eine Steigerung um 39 %. Deutlich vermehrte Diurese.

In einem anderen Falle von Senfverfütterung war eine Wirkung nicht zu erkennen.

Tartarus stibiatus.

Patient A. S., 36 Jahre, 73 kg. Vom 5. IV. ab purinarm ernährt.

21./22. IV. 1913,	1740 ccm	Harnmenge,	0,0262 %	u.	0,457 g	Harnsäure
22./23. » »	1610 »	»	0,021 »	»	0,338 »	»
23./24. » »	2250 »	»	0,0221 »	»	0,497 »	»
24./25. » »	dreimal 0,02 g Tartar. stibiat. in pulv., ohne Erbrechen und ohne subjektive Symptome ertragen					
	1150 ccm	Harnmenge,	0,0405 %	u.	0,466 g	Harnsäure
25./26. » »	1420 »	»	0,0503 »	»	0,714 »	»
26./27. » »	1630 »	»	0,0311 »	»	0,517 »	»

Ergebnis: Am Tage nach der Medikation gegen das Mittel vom 21./22.—23./24. (0,431 g) Steigerung um 66 %, gegen den 24./25. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 53 %. Am Versuchstage (24./25.) verminderte Diurese.

Tartarus stibiatus.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, dauernd purinarm ernährt.

20./21. IV. 1913,	420 ccm	Harnmenge,	0,109 %	u.	0,475 g	Harnsäure
21./22. » »	530 »	»	0.0889 »	»	0,471 »	»
22./23. » »	530 »	»	0,0878 »	»	0,465 »	»
23./24. » »	zweimal 0,02 g Tartar. stibiat., 1 Stunde später Erbrechen					
	1085 ccm	Harnmenge,	0,057 %	u.	0,618 g	Harnsäure
24./25. » »	650 »	»	0,078 »	»	0,507 »	»
25./26. » »	660 »	»	0,075 »	»	0,495 »	»
26./27. » »	450 »	»	0,093 »	»	0,419 »	»
27./28. » »	420 »	»	0.0758 »	»	0,318 »	»
28./29. » »	440 »	»	0,1155 »	»	0,462 »	»

Ergebnis: Am 23./24. durch zweimal 0,02 Tartar. stibiat. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 33 % gegen den Vortag. Senkung am dritten und vierten Nachtag ist vielleicht als negative Schwankung anzusehen. Die Diurese wurde bei dem Patienten, bei dem jedes andere Diuretikum versagt hatte, um über 100 % gesteigert.

Radix Ipecacuanha.

Patient J. P., 54 Jahre, 63 kg. Asthma bronchiale, seit zehn Tagen purinarm ernährt,

26./27.	I. 1913,	1620 ccm Harnmenge,	0,0158 % u.	0,255 g Harnsäure
27./28.	» »	1570 » »	0,018 » »	0,283 » »
28./29.	» »	zweimal 0,05 g Radic. Ipecacuanh. in pulv.		
		1400 ccm Harnmenge,	0,0285 % u.	0,399 » »
29./30.	» »	1530 » »	0,0251 » »	0,384 » »
30./31.	» »	1300 » »	0,024 » »	0,312 » »

Ergebnis: Gegen das Mittel (0,269 g) der beiden Vortage eine Steigerung der Harnsäureausfuhr um 48 % am 28./29., um 42 % am 29./30.

Radix Ipecacuanha.

Patient A. S., 36 Jahre, 73 kg. Rheumatismus, vom 5. IV. ab purinarm ernährt.

4./5.	V. 1913,	1960 ccm Harnmenge,	0,031 % u.	0,603 g Harnsäure
5./6.	» »	1830 » »	0,0338 » »	0,617 » »
6./7.	» »	fünfmal 0,05 g Radic. Ipecacuanh. in pulv.		
		2800 ccm Harnmenge,	0,0259 % u.	0,741 » »
7./8.	» »	1520 » »	0,0371 » »	0,564 » »
8./9.	» »	1560 » »	0,0301 » »	0,480 » »
9./10.	» »	1650 » »	0,0338 » »	0,557 » »

Colchicin.

Patientin E. N., 31 Jahre, 54 kg. Ischias, purinarm ernährt.

5./6.	II. 1913,	1270 ccm Harnmenge,	0,027 % u.	0,343 g Harnsäure
6./7.	» »	610 » »	0,063 » »	0,384 » »
		0,0005 Colchicin (Merck) ad 60,0 aqu., eßlöffelweise; Gefühl von Trockenheit im Hals, keine sonstigen Symptome kein Durchfall; Stauungsharn		
7./8.	» »	700 ccm Harnmenge,	0,0431 % u.	0,302 g Harnsäure.

Ergebnis: Geringe Einwirkung auf Harnsäureausfuhr im Sinne der Steigerung (12 %) gegen Vortag möglich, aber andererseits die Differenz der Harnsäurewerte die natürlichen Schwankungen nicht überschreitend. Herabgesetzte Diurese.

Colchicin und Neurin.

Patient A. K., 50 Jahre, 55 kg. Arthritis chronica, purinarm ernährt.

22./23.	II. 1913,	680 ccm Harnmenge,	0,0532 % u.	0,362 g Harnsäure
23./24.	» »	550 » »	0,069 » »	0,380 » »
24./25.	» »	580 » »	0,057 » »	0,331 » »

25./26.	II. 1913,	660 ccm Harnmenge, 0,057 % u. 0,376 g Harnsäure
26./27.	» »	700 » » 0,060 » » 0,420 » »
		den 26. II. Colchicin (Merck) 0,001/90,0, 1/2 stündlich ein Eßlöffel
27./28.	» »	640 ccm Harnmenge, 0,0574 % u. 0,367 g Harnsäure
28./1.	III. »	660 » » 0,073 » » 0,482 » »
		den 28. II. um 12 Uhr a. und 5 Uhr p. je 0,010 Neurin hydrochlor. (Merck) subkutan
1./2.	» »	720 ccm Harnmenge, 0,0585 % u. 0,421 g Harnsäure
		am 2. III. wurde Patientin entlassen.

Ergebnis: Mittelwert am 22./23. II. bis 25./26. II. beträgt 0,362 g. Durch 1 mg Colchicin. (Merck) Steigerung der Harnsäureausfuhr auf 0,420 g, d. h. um 16 %. Keine subjektiven Erscheinungen, kein Durchfall.

Durch 20 mg Neurin Steigerung der Harnsäureausfuhr um 31 %, auch am folgenden Tage noch Wirkung vorhanden. Es wurde von der Patientin angegeben, daß die Schmerzen nachließen und sie zum erstenmal nach längerer Zeit nachts schmerzfrei durchgeschlafen habe. Weitere Untersuchungen über Neurin siehe weiter unten.

Colchicin.

Patientin F. G., 40 Jahre, 88 kg. Arthritis urica, purinarm ernährt.

5./6.	IV. 1913,	2200 ccm Harnmenge, 0,0255 % u. 0,495 g Harnsäure
7./8.	» »	1500 » » 0,0311 » » 0,466 » »
8./9.	» »	Pilul. colchicin. Houdé, um 8 Uhr a. viermal ein Stück, nachmittags zweimal zwei Stück, im ganzen acht Stück
		1600 ccm Harnmenge, 0,0364 % u. 0,582 g Harnsäure
9./10.	» »	800 » » 0,048 » » 0,384 » »
10./11.	» »	750 » » 0,042 » » 0,315 » »
11./12.	» »	710 » » 0,072 » » 0,511 » »
12./13.	» »	810 » » 0,052 » » 0,432 » »

Ergebnis: Am Versuchstag (8./9.) mehrfache breiige und wässerige Entleerungen, auch noch am folgenden Tage. Harnsäurevermehrung gegen den Vortag um 25 %. Tiefes Absinken an den beiden folgenden Tagen. Auch hier wieder stark herabgesetzte Diurese.

Thorium X.

Patient A. S., 20 Jahre, 66 kg. Leukämie; am 13. IV. 280000 Leukocyten pro mm^3; am 8. V. heruntergegangen auf 110400, auch die Harnsäurewerte gesunken auf 0,9 g.

Patient hielt sich am 31. V./1. VI. 24 Stunden in der Klinik auf zur einmaligen intravenösen Injektion von 1000 stat. Einheiten Thorium X, die um 12 Uhr a. vorgenommen wurde. Die Harnsäurewerte des Vor- und Nachtages konnten daher nicht bestimmt werden, doch ist aus den Stundenwerten die Steigerung der Harnsäureausfuhr deutlich erkennbar.

31. V. 1913, 9 Uhr a.—12 Uhr a. 160 ccm Harnmenge 0,115 g Harnsäure = 0,038 g pro Stunde
12 Uhr a.—3 Uhr p. 160 ccm Harnmenge, 0,181 g Harnsäure = 0,060 g pro Stunde
3 Uhr p.—6 Uhr p. 160 ccm Harnmenge, 0,208 g Harnsäure = 0,069 g pro Stunde
6 Uhr p.—9 Uhr p. 170 ccm Harnmenge, 0,218 g Harnsäure = 0,073 g pro Stunde
1. VI. » 9 Uhr p.—9 Uhr a. 350 ccm Harnmenge, 0,441 g Harnsäure = 0,037 g pro Stunde
in der Tagesharnmenge von 1000 ccm 1,163 g Harnsäure.

Ergebnis: In der Dreistundenperiode vor der Injektion werden pro Stunde 0,038 g Harnsäure ausgeschieden; das entspricht den physiologischerweise höchsten Stundenwerten des Tages. Nach der Injektion steigen aber die Stundenwerte auf 0,060 g, 0,069 g bis 0,073 g, d. h. bis auf 192% der Vormittagswerte. Der Nachtstundenwert beträgt 0,037 g, steht also auch noch, da bedeutend geringere Nachtwerte zu erwarten sind, als der normale Vormittagswert, unter dem vermehrenden Einfluß des Thorium X.

Rheum.

Patient F. H., 52 Jahre, 63 kg. Omarthritis, vom 1. I. 1913 ab purinarm ernährt.

7./8. I. 1913, 1225 ccm Harnmenge, 0,027% u. 0,331 g Harnsäure
8./9. » » um 8 Uhr a. 0,5 g Rad. Rhei in pulv.

	8 Uhr a.—12 Uhr a.	140 ccm Harnmenge,	0,070 g Harnsäure
	12 » » — 4 » p.	310 » »	0,107 » »
	4 » p.— 8 » »	335 » »	0,093 » »
	8 » » —12 » »	710 » »	0,126 » »
	12 » » — 4 » a.	300 » »	0,036 » »
	4 » a.— 8 » »	160 » »	0,060 » »
also von	8 » » — 8 » »	1955 » »	0,492 » »

9./10. I. 1913, 1060 ccm Harnmenge, 0,0409% und 0,434 » »
10./11. » » 1910 » » 0,0173 » » 0,329 » »
11./12. » » zweimal 0,6 Rad. Rhei in pulv. um 8 Uhr a. u. 12 Uhr a.
1895 ccm Harnmenge, 0,454 g Harnsäure
12./13. » » 2,0 g Rad. Rhei in pulv. um 8 Uhr p.
1350 ccm Harnmenge, 0,351 g Harnsäure
13./14. » » 1810 ccm Harnmenge, 0,023 % u. 0,415 g Harnsäure
14./15. » » 1500 » » 0,0188 » » 0,280 » »
15./16. » » 1200 » » 0,0255 » » 0,306 » »

Ergebnis: Am 8./9. I. durch 0,5 g Rad. Rhei Vermehrung der Harnsäureausscheidung gegen den Vortag um 50%, am 11./12. I. durch 1,2 g Rad. Rhei Vermehrung gegen den Vortag um 38%, am 12./13. kommen 2,0 g Rad. Rhei nicht mehr zur Wirkung, erst am folgenden Tage erfolgt Vermehrung der Harnsäureausfuhr um 18% gegen den Vortag. Also bei größerer Dosierung Abnahme des Harnsäureeffekts; ist wohl den Gerbstoffen zuzuschreiben. In zwei anderen Fällen zeigte Radix Rhei keine Wirkung auf die Harnsäureausscheidung.

Cascara Sagrada.

Patient A. W., 27 Jahre, 56 kg. Obstipation, purinarm ernährt.

8./9.	I. 1913,	2330 ccm	Harnmenge,	0,0115 %	u.	0,262 g	Harnsäure
9./10.	» »	Cascar. Sagrad. Extract fluid. 35 Tropfen im Laufe d. Tages;					
		2100 ccm	Harnmenge,	0,0105 %	u.	0,221 g	Harnsäure
10./11.	» »	1930	» »	0,0184 »	»	0,355 »	»
11./12.	» »	1800	» »	0,0184 »	»	0,331 »	»
12./13.	» »	2630	» »	0,0108 »	»	0,284 »	»

Ergebnis: Am 9./10. I. noch keine Wirkung, am 10./11. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 60 %, Wirkung zwei Tage lang anhaltend.

Senna.

Patient F. S., 28 Jahre, 50 kg. Bronchitis, Obstipation, purinarm ernährt.

5./6.	I. 1913,	2960 ccm	Harnmenge,	0,006 %	u.	0,178 g	Harnsäure
6./7.	» »	1700	» »	0,007 »	»	0,121 »	»
7./8.	» »	8 Uhr a. ein Eßlöffel Infus. Sennae 15,0/200,0					
		1895 ccm	Harnmenge,			0,237 g	Harnsäure
8./9.	» »	1420	» »	0,012 %	u.	0,170 g	
9./10.	» »	8 Uhr a. zwei Eßlöffel Infus. Sennae 15,0/200,0					
		2010 ccm	Harnmenge,	0,0128 %	u.	0,256 g	Harnsäure
10./11.	» »	2170	» »	0,014 »	»	0,309 »	»
11./12.	» »	1410	» »	0,0161 »	»	0,227 »	»
12./13.	» »	2300	» »	0,0056 »	»	0,129 »	»
		Patient wurde am 13. I. entlassen.					

Ergebnis: Das Mittel der Vortage 5./6. I. und 6./7. beträgt 0,150 g. Auffallend niedriger »endogener« Wert. Erklärung siehe weiter unten. Durch ein Eßlöffel Infus entsprechend 1,1 g Foliae Sennae am 7./8. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 58 % gegen das Vortagemittel.

Am 9./10. erfolgt durch zwei Eßlöffel Infus, entsprechend 2,25 g Foliae Sennae Steigerung gegen den Vortag um 51 %, am 10./11. um 82 %. Wirkung drei Tage deutlich.

Senna.

Patient F. M., 35 Jahre, 49 kg. Coxitis, purinarm ernährt.

25./26.	I. 1913,	1350 ccm	Harnmenge,	0,0289 %	u.	0,390	Harnsäure
		am 25. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus. Sennae 30,0/150,0					
26./27.	» »	2100 ccm	Harnmenge,	0,0236 %	u.	0,496 g	Harnsäure
27./28.	» »	1320	» »	0,0274 »	»	0,362 »	»
28./29.	» »	1530	» »	0,0255 »	»	0,390 »	»
29./30.	» »	0,5 ccm Vasotonin subkutan; Pulsfrequenz (76) und Blutdruck (135 cm) danach unverändert					
		1600 ccm	Harnmenge,	0,0266 %	u.	0,426 g	Harnsäure
30./31.	» »	1520	» »	0,0251 »	»	0,381 »	»

Ergebnis: Durch ein Eßlöffel Infus. entsprechend 3,0 g Foliae Sennae erfolgt eine um 27 $^{0}/_{0}$ vermehrte Harnsäureausfuhr.

Das Vasotonin, das keinerlei subjektive Wirkung auf den Patienten ausübte, hat vielleicht am 29./30. die geringe Steigerung um 9 $^{0}/_{0}$ gegen den Vortag bewirkt, das ist umsoeher anzunehmen als der Patient in seiner Harnsäureausscheidung sonst sehr konstante Werte aufweist.

Senna.

Patient C. B., 60 Jahre, 67 kg. Cholelithiasis, purinarm ernährt.

17./18.	I. 1913,	1030 ccm Harnmenge, 0,0409 $^{0}/_{0}$ u. 0,421 g Harnsäure
		am 17. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus. Sennae 30,0/150,0
18./19.	» »	680 ccm Harnmenge, 0,1016 $^{0}/_{0}$ u. 0,691 g Harnsäure
19./20.	» »	670 » » 0,0585 » » 0,392 » »
		am 19. 8 Uhr p. ein Eßlöffel Infus Sennae 30,0/150,0
20./21.	» »	850 ccm Harnmenge, 0,0761 $^{0}/_{0}$ u. 0,647 g Harnsäure
21./22.	» »	1050 » » 0,0386 » » 0,405 » »

Ergebnis: Durch ein Eßlöffel Infus. entsprechend 3,0 g Foliae Sennae erfolgt am 18./19. um 64 $^{0}/_{0}$ vermehrte Ausfuhr der Harnsäure gegen den Vortag. Durch dieselbe Dosis am 20./21. Vermehrung um 65 $^{0}/_{0}$ gegen den Vortag.

Koloquinten.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, purinarm ernährt.

1./2.	IV. 1913,	900 ccm Harnmenge, 0,0645 $^{0}/_{0}$ u. 0,581 g Harnsäure
2./3.	» »	1000 » » 0,0668 » » 0,668 » »
		am 2. 8 Uhr p. 0,05 Extract. colocynthidis
3./4.	» »	850 ccm Harnmenge, 0,087 $^{0}/_{0}$ u. 0,740 g Harnsäure
4./5.	» »	650 » » 0,087 » » 0,572 » »
5./6.	» »	um 6, 7 und 8 Uhr p. am 5. je 0,5 Tub. jalapae
		630 ccm Harnmenge, 0,0926 $^{0}/_{0}$ u. 0,583 g Harnsäure
6./7.	» »	700 » » 0,0859 $^{0}/_{0}$ u. 0,601 » »
		mehrere Durchfälle

Ergebnis: Durch 0,05 g Extract. colocynthidis am 2./3. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 15 $^{0}/_{0}$, am 3./4. um 28 $^{0}/_{0}$ gegen den Vortagswert vom 1./2.

Durch Tubera jalapae hier wie in mehreren anderen Fällen keine deutliche Wirkung auf die Harnsäureausscheidung, trotz mehrerer Durchfälle.

Koloquinten, Podophyllin.

Patient F. A., 21 Jahre, 56 kg. Cystitis, Obstipation, purinarm ernährt.

7./8.	I. 1913,	1360 ccm Harnmenge, 0,0153 $^{0}/_{0}$ u. 0,208 g Harnsäure
8./9.	» »	um 8 Uhr a. 0,05 g Extract. colocynthidis
		Bestimmungen in 4 Stundenportionen, in 24 Stunden 1905 ccm Harnmenge, 0,195 g Harnsäure, 8 Uhr p. Durchfall

9./10. I. 1913, 1030 ccm Harnmenge, 0,0383 % u. 0,394 g Harnsäure
am 9. zweimal Durchfall
10./11. » » 1260 ccm Harnmenge, 0,0293 % u. 0,369 g Harnsäure
11./12. » » 1510 » » 0,0195 » » 0,294 » »
12./13. » » um 8 Uhr a. am 12. 0,05 g Pulv. Podophyllin, um 3 Uhr p. normaler Stuhl, um 5, 8 u. 12 Uhr p. Durchfall,
8 Uhr a.—8 Uhr p. 600 ccm Harnmenge, 0,0416 % u. 0,250 g Harnsäure
8 Uhr p.—8 Uhr a. 400 ccm Harnmenge, 0,0311 % u. 0,124 g Harnsäure
in 24 Stunden 1000 ccm Harnmene, 0,374 g Harnsäure
13./14. » » 1100 ccm Harnmenge, 0,0368 % u. 0,404 » »
14./15. » » 1350 » » 0,0169 » » 0,228 » »

Ergebnis: Der obstipierte Patient zeigt sehr kleinen »endogenen« Harnsäurewert. Durch 0,05 g Extract. colocynthidis am 8./9. keine Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung, am Nachtag (9./10.) Steigerung um 90 % gegen 7./8. Wirkung zwei Tage deutlich.

Durch 0,05 g Pulv. Podophyllin am 12./13. Steigerung um 27 % gegen den hohen Harnsäurewert vom 11./12., der noch unter der Wirkung des Extract. colocynthidis zu stehen scheint. Am 13./14. Steigerung um 37 %.

Crotonöl.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, purinarm ernährt.

5./6. II. 1913, 1570 ccm Harnmenge, 0,0176 % u. 0,276 g Harnsäure
6./7. » » 1820 » » 0,015 » » 0,273 » »
7./8. » » um 12 Uhr a. und 3 Uhr p. je 0,03 g Ol. crotonis
1460 ccm Harnmenge, 0,0214 % u. 0,312 g Harnsäure
8./9. » » 1140 » » 0,0263 » » 0,299 » »
9./10. » » 1130 » » 0,0203 » » 0,229 » »
10./11. » » 1700 » » 0,0169 » » 0,287 » »

Ergebnis: Durch 0,06 g Ol. crotonis geringe Steigerung der Harnsäureausfuhr, um 14 % gegen den Vortag. Der Wert vom 9./10. ist vielleicht als negative Schwankung anzusehen, noch verursacht durch die Medikation.

Crotonöl.

Patient C. F., 19 Jahre, 61 kg. Chronische Tuberculos. pulmon. seit 27. I. purinarm ernährt.

29./30. I. 1913, 1880 ccm Harnmenge, 0,021 % u. 0,395 g Harnsäure
30./31. » » 1940 » » 0,0173 » » 0,335 » »
31. I./1. II. » um 8 Uhr a. 0,02 g Ol. crotonis, nach 2 Stunden gebrochen, mehrere Durchfälle während des Tages
750 ccm Harnmenge, 0,0746 % u. 0,560 g Harnsäure
1./2. II. » 930 » » 0,054 » » 0,520 » »
2./3. » » 950 » » 0,0461 » » 0,438 » »
am 3. II. entlassen.

Ergebnis: Durch 0,02 g Crotonöl Steigerung der Harnsäureausfuhr um 67 $^0/_0$ gegen den Vortrag, Wirkung drei Tage deutlich.

Rizinusöl und Aloë.

Patient A. R., 46 Jahre, 59 kg. Tabes dorsalis, Obstipation, seit 30. XII. 1912 purinarm ernährt.

1./2.	I. 1913,	1600 ccm Harnmenge,	0,0098 $^0/_0$	und 0,156 g Harnsäure
2./3.	» »	1580 » »	0,0075 »	» 0,119 » »
6./7.	» »	1200 » »	0,0071 »	» 0,150 » »
7./8.	» »	um 8 Uhr a. ein Eßlöffel Rizinusöl		
	8 Uhr a.—12 » a.	230 ccm Harnmenge,		0,055 g Harnsäure
	12 » a.— 4 » p.	190 » »		0,047 » »
	4 » p.— 8 » p.	210 » »		0,020 » »
	8 » p.—12 » p.	170 » »		0,022 » »
	12 » p.— 4 » a.	300 » »		0,048 » »
	4 » p.— 8 » a.	155 » »		0,047 » »
	in 24 Stunden	1255 » »		0,239 » »
8./9.	I. 1913,	1700 ccm Harnmenge,	0,0165 $^0/_0$	und 0,281 g Harnsäure
9./10.	» »	1510 » »	0,0083 »	» 0,124 » »
10./11.	» »	um 8 Uhr a. und 10 Uhr a. je 0,3 g Aloës, Durchfall		
		1750 ccm Harnmenge,		0,225 g Harnsäure
11./12.	» »	1980 » »		0,275 » »
12./13.	» »	1320 » »		0,154 » »

Ergebnis: Der obstipierte Patient (Tabiker) zeigt sehr geringe Harnsäurewerte. Erklärung siehe weiter unten. Am 7./8. erfolgt durch einen Eßlöffel Rizinusöl eine Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Vortag (6./7.) um 60 $^0/_0$, am 8./9., wo zweimal Durchfall auftrat, um 86 $^0/_0$. Die beiden Wirkungstage (7./8. und 8./9.) zeigen gegen Vor- und Nachtag (6./7. und 9./10.) eine um 90 $^0/_0$ vermehrte Ausfuhr.

Durch 0,3 g Aloë erfolgt Steigerung der Harnsäureausfuhr um 86 $^0/_0$ am 10./11. und 129 $^0/_0$ am 11./12. gegen den Vortag (9./10.), um 50 $^0/_0$ am 10./11. und 83 $^0/_0$ am 11./12. gegen den Mittelwert vom 6./7. (vgl. 1./2. und 12./13).

Rizinusöl.

Patient A. H., 38 Jahre, 63 kg. Neurasthenie, gleichmäßige gemischte Kost.

11./12.	I. 1913,	2650 ccm Harnmenge,	0,022 $^0/_0$	und 0,583 g Harnsäure
12./13.	» »	um 8 Uhr a. zwei Eßlöffel Rizinusöl		
		1720 ccm Harnmenge,	0,0394 $^0/_0$	und 0,678 g Harnsäure
13./14.	» »	1750 » »	0,0338 »	» 0,591 » »

Ergebnis: Es erfolgt am 12./13. durch zwei Eßlöffel 30 g Ol. ricini eine geringe aber deutliche Steigerung um 17 $^0/_0$, gegen den an sich schon hohen Harnsäurewert des Vortages.

Rizinusöl.

Patient G. J., 55 Jahre, 62 kg. Myocarditis, purinarm ernährt.

18./19. II. 1913,	1320 ccm Harnmenge,	0,027 %	und 0,356 g Harnsäure
19./20. » »	1930 » »	0,0173 »	» 0,333 » »
20./21. » »	1900 » »	0,0199 »	» 0,377 » »
21./22. » »	1500 » »	0,0184 »	» 0,276 » »
22./23. » »	um 8 Uhr a. am 22. ein Eßlöffel Rizinusöl, es erfolgt normaler Stuhl		
	1760 ccm Harnmenge,	0,0251 %	und 0,442 g Harnsäure
23./24. » »	1870 » »	0,0229 »	» 0,428 » »
24./25. » »	um 8 Uhr a., am 24. 1/2 Eßlöffel Rizinusöl		
	1550 ccm Harnmenge,	0,0218 %	und 0,337 g Harnsäure
25./26. » »	1330 » »	0,027 »	» 0,359 » »
26./27. » »	1270 » »	0,0263 »	» 0,321 » »
27./28. » »	1400 » »	0,023 »	» 0,322 » »
28./29. » »	1130 » »	0,030 »	» 0,339 » »

Ergebnis: Das Mittel aus den Harnsäurewerten der vier Vortage beträgt 0,337 g. Am 22./23. erfolgt durch einen Eßlöffel Rizinusöl eine Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den Mittelwert (0,337 g) um 31 %, gegen den Vortag (21./22.) um 60 %. 1/2 Eßlöffel Rizinusöl am 24./25. bleibt ohne Wirkung.

Rizinusöl und Sulfur.

Patient H. J., 16 Jahre, 68 kg. Anämie, seit 11. II. purinarm ernährt.

12./13. II. 1913,	1550 ccm Harnmenge,	0,0195 %	und 0,302 g Harnsäure
13./14. » »	1900 » »	0,0173 »	» 0,328 » »
	um 6 Uhr a. am 14. ein Eßlöffel Rizinusöl		
14./15. » »	1550 ccm Harnmenge,	0,030 %	und 0,465 g Harnsäure
15./16. » »	2100 » »	0,0214 »	» 0,449 » »
16./17. » »	2700 » »	0,0161 »	» 0,435 » »
17./18. » »	1690 » »	0,0218 »	» 0,368 » »
18./19. » »	2250 » »	0,0113 »	» 0,253 » »
19./20. » »	1350 » »	0,0169 »	» 0,228 » »
	am 19. II. 4 g Sulfur. praecipitat. in capsul. im Laufe des Tages		
20./21. » »	1650 ccm Harnmenge,	0,0218 %	und 0,360 g Harnsäure
21./22. » »	1640 » »	0,0311 »	» 0,510 » »
22./23. » »	1600 » »	0,0173 »	» 0,276 » »

Ergebnis: Mittelwert vom 12./13. und 13./14. beträgt 0,315 g. Durch Rizinusöl Steigerung der Harnsäureausfuhr

am 14./15. auf 0,465 g, d. h. um 47 % gegen den Mittelwert
» 15./16. » 0,449 » » » 42 » » » »
» 16./17. » 0,435 » » » 38 » » » »

Die Wirkung ist auffallend protrahiert; die Depression am 18./19. um 20 % gegen den Mittelwert und am 19./20. um 28 % ist wohl als noch durch

die Medikation bedingte negative Schwankung anzusehen. Das an diesen beiden Tagen entstandene Minus in der Harnsäureausfuhr beträgt 0,149 g, während das Plus vom 14./15.—17./18. 0,457 g beträgt. Also auch hierbei, wie bei Atophan und anderen Mitteln kein quantitatives Verhältnis zur Steigerung in der Ausfuhr.

Die 4 g Sulfur. praecipitat zeigen am 19./20. noch keine Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung, am 20./21. ist die Wirkung deutlich (0,360). Am 21./22. Steigerung auf 0,510 g, d. h. um 62 % gegen den Mittelwert. Am 20. und 21. erfolgten mehrere breiige Stühle.

Sulfur.

Patient P. M., 28 Jahre, 156 kg. Fettsucht, purinarm ernährt.

20./21. IV. 1913,	420 ccm Harnmenge,	0,1088 % und	0,457 g Harnsäure
21./22. » »	530 » »	0,0889 » »	0,471 » »
22./23. » »	530 » »	0,0878 » »	0,465 » »
	0,460 g Mittelwert		
28./29. » »	400 ccm Harnmenge,	0,1155 % und	0,462 g Harnsäure
29./30. » »	520 » »	0,1174 » »	0,610 » »
	am 29. dreimal 2,0 g Sulfur. praecipitat		
	am 30. mehrmals Stuhl		
30. IV./1. V. 1913,	440 ccm Harnmenge,	0,1174 % u.	0,517 g Harnsäure
1./2. » »	460 » »	0,0274 » »	0,126 » »
2./3. » »	530 » »	0,0555 » »	0,294 » »

Ergebnis: Am 29./30. durch 6 g Sulfur. praecip. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 32 % gegen den Vortag. Am 1./2. und 2./3. V. starke Depression; ob noch durch die Medikation bedingt?

Santonin.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose und Helminthiasis, gleichmäßige, gemischte Kost.

3./4. II. 1913,	1800 ccm Harnmenge,	0,029 % und	0,526 g Harnsäure
4./5. » »	1470 » »	0,0375 » »	0,551 » »
5./6. » »	1770 » »	0,0304 » »	0,538 » »
6./7. » »	1440 » »	0,0368 » »	0,530 » »
	am 6. II. um 12 Uhr a. und 4 Uhr p. je 0,025 g Santonin		
7./8. » »	1810 ccm Harnmenge,	0,0398 % und	0,720 g Harnsäure
8./9. » »	1750 » »	0,0334 » »	0,585 » »

Ergebnis: Der Mittelwert vom 3./4.—6./7. beträgt 0,536 g. Durch 0,05 g Santonin erfolgt am Nachtag eine um 36 % vermehrte Harnsäureausscheidung.

Glycerin.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

11./12. IV. 1913,	1710 ccm Harnmenge,	0,0311 % und	0,523 g Harnsäure
12./13. » »	60 g Glyzerin verdünnt eßlöffelweise		
	2460 ccm Harnmenge,	0,027 % und	0,664 g Harnsäure
13./14. » »	1980 » »	0,0244 » »	0,483 » »

14./15. IV. 1913, 1860 ccm Harnmenge, 0,0289 % und 0,583 g Harnsäure
15./16. » » } zusammen bestimmt 3550 ccm Harnmenge, 0,029 % und
16./17. » » } je 0,517 g Harnsäure
17./18. » » 1630 ccm Harnmenge, 0,0323 % und 0,526 g Harnsäure.

Ergebnis: Durch 60 g Glyzerin erfolgt gegen den Vortag eine um 25 % vermehrte Harnsäureausscheidung. Die Diurese ist vermehrt; am 13./14. deutliche negative Schwankung.

Chloralhydrat.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronica, purinarm ernährt.

24./25. III. 1913, 1080 ccm Harnmenge, 0,0143 % und 0,154 g Harnsäure
25./26. » » 1080 » » 0,0155 » » 0,168 » »
26./27. » » im Laufe des Tages eßlöffelweise Chloralhydrat 1,33 g/60,0 ohne subjektive Wirkung
1400 ccm Harnmenge, 0,0155 % und 0,217 g Harnsäure
27./28. » » 1300 » » 0,0131 » » 0,170 » »

Ergebnis: Durch 1,33 g Chloralhydrat erfolgt eine geringe aber deutliche Steigerung der Harnsäureausfuhr um 29 % gegen den Vortag.

Cholin.

Patientin R. R., 53 Jahre, 38 kg. Arthritis chronica, purinarm ernährt.

21./22. III. 1913, 760 ccm Harnmenge, 0,0236 % und 0,179 g Harnsäure
22./23. » » Cholin. hydrochlor. (Merck) 0,5 g/200,0 eßlöffelweise
880 ccm Harnmenge, 0,0286 % und 0,251 g Harnsäure
23./24. » » 1290 » » 0,0155 » » 0,199 » »
24./25. » » 1080 » » 0,0143 » » 0,154 » »
25./26. » » 1080 » » 0,0155 » » 0,168 » »

Ergebnis: Durch 0,5 g Cholin per os, die von der Patientin symptomlos vertragen wurden (Temperatur, Puls, Blutdruck blieb unbeeinflußt), erfolgt eine Steigerung der Harnsäureausscheidung gegen den Vortag um 40 %.

Dieselbe Patientin:

30./31. III. 1913, 1350 ccm Harnmenge, 0,015 % und 0,202 g Harnsäure
31./1. IV. » 750 » » 0,0281 » » 0,211 » »
1./2. » » Cholin. hydrochlor. (Merck) 1,5 g/200 eßlöffelweise, symptomlos vertragen
1200 ccm Harnmenge, 0,0203 % und 0,243 g Harnsäure
2./3. » » 1080 » » 0,0248 » » 0,267 » »
3./4. » » 650 » » 0,0311 » » 0,202 » »

Ergebnis: Das Mittel der Harnsäureausscheidung vom 30./31. und 31./1. beträgt 0,206 g. Am 1./2. erfolgt durch 1,5 g Cholin eine Steigerung gegen das Mittel um 18 %, am 2./3. um 30 %.

Cholin.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, dauernd fleischfrei und purinarm ernährt.

Mittelwert der täglichen Harnsäureausscheidung aus früheren Versuchen 0,270 g (vgl. Uzara und Atophan).

21./22.	III.	1913,	1260 ccm Harnmenge,	0,018 % und	0,227 g Harnsäure
22./23.	»	»	Cholin. hydrochloric. (Höchst) 0,5 g/200,0 eßlöffelweise, leichte Übelkeit 500 ccm Harnmenge,	0,0195 % und	0,107 g Harnsäure
23./24.	»	»	630 » »	0,075 » »	0,473 » »
24./25.	»	»	1300 » »	0,0285 » »	0,371 » »
25./26.	»	»	1140 » »	0,0319 » »	0,364 » »
26./27.	»	»	1730 » »	0,218 » »	0,377 » »
27./28.	»	»	1100 » »	0,033 » »	0,363 » »
28./29.	»	»	1940 » »	0,0191 » »	0,371 » »
29./30.	»	»	1770 » »	0,0188 » »	0,332 » »
30./31.	»	»	1350 » »	0,0266 » »	0,359 » »
31./1.	IV.	»	1550 » »	0,0124 » »	0,192 » »

Ergebnis: Am 21./22. wurden 0,227 g Harnsäure ausgeschieden, also unter dem früheren Mittelwert (0,270 g). Durch 0,5 g Cholin erfolgt Herabsetzung der Ausfuhr gegen den Vortag um 50 %, am folgenden Tag (23./24.) aber Steigerung gegen den 21./22. um 108 %, gegen den Mittelwert (0,270 g) um 74 %. Es besteht sieben weitere Tage eine um 0,1 g gegen den Mittelwert vermehrte Ausfuhr. Der Gefäßeffekt des Cholins spricht sich auch in der Diurese aus, die bedeutend herabgesetzt ist.

21./22.	III.	1260 ccm
22./23.	»	500 »
23./24.	»	630 »
24./25.	»	1300 »

Neurin.

(Siehe auch die oben mitgeteilte Untersuchung mit Colchicin und Neurin an der Patientin A. K.)

Patientin K. H., 17 Jahre, 62 kg. Vaginalkatarrh, purinarm ernährt.

22./23.	IV.	1913,	1100 ccm Harnmenge,	0,0405 % und	0,446 g Harnsäure
23./24.	»	»	1140 » »	0,0424 » »	0,483 » »
24./25.	»	»	um 12 Uhr a. 40 mg Neurin. hydrochl. subkutan, um 3,30 Uhr p. 30 mg Neurin. hydrochl. subkutan 1160 ccm Harnmenge,	0,0518 % und	0,601 g Harnsäure.

Nachtage fehlen.

Ergebnis: Trotz der Gefäßerweiterung in der Peripherie (starke Rötung der Haut, Schwitzen) durch 0,070 g Neurin subkutan Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen das Vortagemittel um 29 %.

Neurin.

Patient F. K., 23 Jahre, 66 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

24./25.	IV.	1913,	1960	ccm Harnmenge,	0,0218 %	und	0,426	g Harnsäure
25./26.	»	»	Neurin. hydrochlor. (Merck) 0,12 g/100,0 eßlöffelweise, typische Symptome					
			2300	ccm Harnmenge,	0,0188 %	und	0,431	g Harnsäure
26./27.	»	»	2180	» »	0,0319	» »	0,695	» »
27./28.	»	»	1630	» »	0,030	» »	0,489	» »
28./29.	»	»	1680	» »	0,024	» »	0,403	» »
29./30.	»	»	1730	» »	0,0304	» »	0,526	» »
30./1.	V.	»	1450	» »	0,0338	» »	0,490	» »
1./2.	»	»	Neurin. hydrochlor. (Merck) 0,5 g/500,0 eßlöffelweise, typische Symptome					
			2150	ccm Harnmenge,	0,018 %	und	0,387	g Harnsäure
2./3.	»	»	2550	» »	0,0233	» »	0,595	» »
3./4.	»	»	2660	» »	0,0165	» »	0,439	» »
4./5.	»	»	2540	» »	0,0251	» »	0,638	» »
5./6.	»	»	1900	» »	0,0248	» »	0,470	» »
6./7.	»	»	2080	» »	0,0161	» »	0,335	» »
7./8.	»	»	1500	» »	0,0311	» »	0,467	» »

Ergebnis: Durch 0,12 g Neurin per os am Nachtag (26./27.) Steigerung der Harnsäureausfuhr um 61 %, am Versuchstag selbst (25./26.) keine Wirkung.

Durch 0,5 g Neurin per os Herabsetzung der Harnsäureausfuhr um 21 % gegen den Vortag (30./1. V.). Am Nachtag (2./3.) Steigerung um 21 % gegen 30./1. V. Weiterhin auffallend schwankende Harnsäurewerte, wie sie sonst bei gleicher purinarmer Ernährung nicht vorkommen. Die Diurese wird deutlich vermehrt.

Physostigmin.

Patientin E. P., 16 Jahre, 39 kg. Chlorose, purinarm ernährt.

6./7.	III.	1913,	2250	ccm Harnmenge,	0,0158 %	und	0,356	g Harnsäure
7./8.	»	»	1310	» »	0,0263	» »	0,345	» »
8./9.	»	»	0,006 g/200,0 Physostigmin. salicylic. eßlöffelweise; Puls, Blutdruck unverändert, keine Symptome von Seiten des Darmes					
			2000	ccm Harnmenge,	0,0206 %	und	0,412	g Harnsäure
9./10.	»	»	930	» »	0,0394	» »	0,366	» »

Ergebnis: Durch die geringe Dosis von 0,006 g Physostigmin, die nicht hinreichte, wahrnehmbare Wirkung auf den Darm auszulösen, Steigerung der Harnsäureausfuhr um 19 %.

Physostigmin.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

6./7. III. 1913,	1670 ccm Harnmenge,	0,0225 %	und 0,376 g Harnsäure
7./8. » »	0,005 g/75,0 Physostigmin. salicylic. eßlöffelweise, ohne subjektive Wirkung		
	900 ccm Harnmenge,	0,048 %	und 0,432 g Harnsäure
8./9. » »	1650 » »	0,0233 »	» 0,384 » »
9./10. » »	1850 » »	0,018 »	» 0,333 » »

Ergebnis: Durch 0,005 g Physostigmin wird die Harnsäureausfuhr gegen den Vortag um 15 % vermehrt.

Strontium.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

3./4. III. 1913,	2970 ccm Harnmenge,	0,0075 %	und 0,222 g Harnsäure
4./5. » »	2800 » »	0,0083 »	» 0,232 » »
5./6. » »	Stront. acetic. solut. 0,5/250,0 g eßlöffelweise		
	2240 ccm Harnmenge,	0,0135 %	und 0,302 g Harnsäure
6./7. » »	2230 » »	0,018 »	» 0,401 » »
7./8. » »	2100 » »	0,0143 »	» 0,299 » »
14./15. » »	2120 » »	0,012 »	» 0,254 » »
15./16. » »	Stront. lactic. 2,0 g in pulv.		
	2120 ccm Harnmenge,	0,0195 %	und 0,413 g Harnsäure
16./17. » »	2000 » »	0,026 »	» 0,412 g »

Ergebnis: Durch 0,5 g Stront. acet. Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den 4./5. um 30 %, am Nachtag (6./7.) um 73 %. Durch 2 g Stront. lactic. Steigerung der Harnsäureausfuhr gegen den 14./15. um 62 % zwei Tage hindurch.

Strontium und Theophyllin.

Patient G. J., 25 Jahre, 68 kg. Neurasthenie, purinarm ernährt.

26./27. I. 1913,	1260 ccm Harnmenge,	0,0334 %	und 0,421 g Harnsäure
27./28. » »	Stront. lact. in pulv. dreimal 2 g		
	1470 ccm Harnmenge,	0,032 %	und 0,470 g Harnsäure
28./29. » »	1235 » »	0,046 »	» 0,597 » »
29./30. » »	1330 » »	0,0484 »	» 0,644 » »
30./31. » »	1420 » »	0,033 »	» 0,469 » »
31./1. II. »	Theophyllin 0,3 g in pulv.		
	1910 ccm Harnmenge,	0,0296 %	und 0,565 g Harnsäure
1./2. » »	1360 » »	0,033 »	» 0,448 » »

Ergebnis: Am 27./28. durch 6 g Stront. lactic. geringe Steigerung gegen Vortag (26./27.), an den beiden Nachtagen aber beträgt die Steigerung 41 % und 53 % gegen die Harnsäureausfuhr vom 26./27. Am 31./1. II. durch 0,3 g Theophyllin Steigerung der Harnsäureausfuhr um 20 % gegen den Vortag (30./31.).

Natrium bicarbonicum.

Patientin L. B., 24 Jahre, 63 kg. Hysterie, purinarm ernährt.

3./4.	IV.	1913,	1350	ccm	Harnmenge,	0,0248	%	und	0,334	g	Harnsäure
4./5.	»	»	520	»	»	0,0601	»	»	0,313	»	»
5./6.	»	»	470	»	»	0,0716	»	»	0,337	»	»
			am 5. IV. Natrii bicarbonic. 10,0 g in pulv.								
6./7.	»	»	1220	ccm	Harnmenge,	0,036	%	und	0,439	g	Harnsäure
7./8.	»	»	1720	»	»	0,0248	»	»	0,427	»	»
8./9.	»	»	1300	»	»	0,024	»	»	0,312	»	»

Ergebnis: Durch 10 g Natrium bicarbonicum am 5./6. kaum Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. An den beiden Nachtagen aber (auch in den Versuchen mit den Strontiumsalzen trat die Wirkung an den Nachtagen ein) deutliche Steigerung, gegen das Mittel vom 3./4. und 4./5. (0,323 g) um 38 %. Auch bei den Versuchen anderer Autoren mit »exogenem Purin«, bei denen Alkalien gegeben wurde, zeigte sich die vermehrte Ausfuhr erst nachträglich.

Piperazin.

Patientin K. R., 29 Jahre, 61 kg. Beginnende multiple Sklerose, purinarm ernährt.

12./13.	IV.	1913,	1560	ccm	Harnmenge,	0,0184	%	und	0,287	g	Harnsäure
13./14.	»	»	1890	»	»	0,0113	»	»	0,213	»	»
14./15.	»	»	Piperazin 1,5 g/200 eßlöffelweise								
			1560	ccm	Harnmenge,	0,0296	%	und	0,462	»	»
15./16.	»	»	2000	»	»	0,0199	»	»	0,398	»	»
16./17.	»	»	1900	»	»	0,0124	»	»	0,236	»	»
17./18.	»	»	1670	»	»	0,012	»	»	0,200	»	»

Ergebnis: Durch 1,5 g Piperazin erfolgt am 14./15. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 117 % auf 217 % gegen den Vortag.

Piperazin.

Patient F. B., 43 Jahre, 58 kg. Gelenkrheumatismus, purinarm ernährt.

28./29.	V.	1913,	810	ccm	Harnmenge,	0,0389	%	und	0,322	g	Harnsäure
29./30.	»	»	1070	»	»	0,0308	»	»	0,329	»	»
30./31.	»	»	1010	»	»	0,0308	»	»	0,310	»	»
31. V./1. VI.		»	Piperazin 2,5 g/200 eßlöffelweise								
			980	ccm	Harnmenge,	0,0413	%	und	0,404	g	Harnsäure
1./2.	VI.	1913,	1420	»	»	0,0371	»	»	0,527	»	»
2./3.	»	»	1020	»	»	0,0312	»	»	0,321	»	»

Ergebnis: Durch 2,5 g Piperazin erfolgt am 31./1. Steigerung der Harnsäureausfuhr um 30 % gegen den 30./31., am 1./2. um 70 %.

Eine große Zahl von Einzelbeobachtungen über die pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung findet sich außer in der bereits eingangs erwähnten Literatur noch zusammengestellt in v. Noordens »Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels« und bei Minkowski »Die Gicht« in Nothnagels Spezieller Pathologie und Therapie. Es ist auffällig, wie widersprechend die Beobachtungen der verschiedenen Autoren sind. So fanden z. B. Macleod und Haskins[1]) durch Alkalien Vermehrung, ebenso weist der von mir mitgeteilte Fall deutliche Steigerung (um 38 %) bei Verabreichung von 10 g Natr. bic. auf, während E. W. Rockwood und C. von Epps nur geringe oder keine Steigerung fanden[2]). Ebenso Gilardoni[3]). Für das Koffein fanden Hess und Schmoll[4]) Vermehrung, Brugsch[5]) bald Vermehrung, bald nicht, sogar beim selben Individuum, Levinthal[6]) fand nur geringfügige Wirkung. Ebenso widersprechend sind die Angaben über die Colchicinwirkung; Vermehrung, wie ich sie selbst feststellen konnte, fanden Mairet und Combemale[7]) nach 5 mg, ferner Jackson und Blackfan[8]) keine Wirkung fand His[9]). Verminderung stellte Lecorché[10]) fest (allerdings bei Anwendung des Tinctura colchici). Man vergleiche ferner die verschiedenen Angaben den Einfluß des Alkohols betreffend, von Landau, Schittenhelm, Beebe, Chittenden, Weiß, Haeser (Literatur), Rosemann, Literaturangaben bei Neubauer-Huppert[11]). Diese verschiedenen Resultate können nicht auf Beobachtungsfehlern beruhen. Es handelt sich dabei um leicht resorbierbare Pharmaka, denen nach der Resorption die mannigfaltigsten Angriffspunkte zukommen; man wird wohl die verschiedensten Faktoren wie Ionengleichgewicht (man denke z. B. in solchen Fällen, wo Harnsäurevermehrung nach Alkalien, Lithium und Strontium auftritt, an Verdrängungvon Calciumionen), die teilweise im Harn, teilweise im Kot stattfindende Eliminierung bestimmter Ionen, deren Gesetzmäßigkeit wir nicht kennen. Ferner Faktoren wie Erregung des zentralen Nerven-

1) Journal of biological chemistry 1906, II, S. 231.
2) Journ. of Physiol. 1907, XIX, S. 97.
3) Therap. Monatshefte XVIII. S. 69, 1904.
4) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 37.
5) Med. Klinik 5. Jan. 1913, Nr. 1, S. 7.
6) Zeitschr. f. phys. Chemie 1912, 77, S. 277, dort auch Zusammenstellung der sich widersprechenden Ergebnisse.
7) Malys Jahrbücher 1887, S. 63.
8) Albany medic. Anals 1907, 1, S. 24.
9) His, Arch. f. klin. Med. Bd. 65, S. 156.
10) Traité de la goutte, Paris 1884.
11) a. a. O. S. 914.

systems, Ladungszustand im vegetativen Nervensystem[1]), Beeinflussung der Herztätigkeit (so ist es denkbar, daß bei verengerter Strombahn und erhöhter Herzaktion (Koffein?), bei erweiterter Strombahn und herabgesetzter Herzaktion (Chloral?) das zeitliche Stromvolumen sich nicht wesentlich ändert und nur geringe Wirkung auf die Harnsäureausscheidung in dem einen oder anderen Sinne resultiert) in Rechnung stellen müssen.

Es wird noch ein großes Tatsachenmaterial beizubringen sein, ehe sich Zusammenhänge in diesen komplexen Erscheinungen aufzeigen lassen. Demgegenüber scheint es aber nicht wie Zufall, wenn deutliche, einsinnige, sofortige Wirkung, sowohl harnsäurevermindernde wie -vermehrende bei schwerlöslichen oder schwerresorbierbaren Pharmacis angetroffen wird: Die Reihe der Adstringentien; das Tanningen, auch das Tannin, das erst im Darmrohr zu resorbierbaren Alkali- und Eiweißverbindungen umgesetzt werden muß[2]), welchen letzteren nach unserem Wissen keine Wirkungen mehr zukommt. (An dieser Stelle sei auch erwähnt, daß ich bei rektaler Verabreichung von 3 g Tannin keine Einwirkung auf Harnsäureausfuhr feststellen konnte, ferner Bismutum subnitricum, das fast unlösliche Baryum sulfuricum, die Uzaradroge, von der Gürber[3]) schreibt, daß sie auch vom Darm aus schwer resorbierbar ist oder durch die Säure des Magens die resorptiv wirksamen Stoffe zerstört werden; andererseits das harnsäurevermehrende wasserunlösliche Atophan, die freie Salizylsäure; wieweit die Salizylate hierher gehören wäre noch zu untersuchen[4]), das schwer resorbierbare Santonin[5]). Die Mehrzahl der Laxantien, besonders die als Öl verabreichten, der Schwefel, schließlich die schwerlöslichen Purinbasen, soweit sie die Harnsäure vermehren, besonders das Hypoxanthin, ferner die in den Nukleinsäurepräparaten wirksamen Substanzen. Es scheint also, daß wir eine sichere Beeinflussung der Harnsäureausscheidung vor allem von den Pharmacis zu erwarten haben, denen infolge ihrer Schwerlöslichkeit oder Resorbierbarkeit ein lokaler Angriffspunkt im Darmtraktus zukommt. Von den Löslichkeitsverhältnissen unabhängig ist dieser

1) G. Katsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913, XII, S. 271.

2) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie 1913, S. 418.

3) Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 40. Über Uzara, ein neues organotrop wirkendes Antidiarrhoikum.

4) Vgl. Jacoby und Bondy, Hofmeist. Beiträge 1906, Bd. 7, S. 514.

5) Meyer-Gottlieb 1911. S. 472.

Angriffspunkt für die das vegetative Nervensystem mächtig beeinflußenden Alkaloide.

Wie weit entsprechen nun die uns bekannten und hier vorliegenden Tatsachen der eingangs ausgesprochenen Gesetzmäßigkeit von der Größe der Pfortaderdurchblutung und Darmsekretionserregung und andererseits der Harnsäureausfuhr? Von den Adstringentien wissen wir, daß sie nur oberflächlich angreifend die Sekretion der Drüsen herabsetzen[1]), die Blutkapillaren und Arteriolen verengern, die Endothelien derselben dichten[2]), die Gewebe trockner und blutärmer machen: »Eigenschaften, die im ganzen denen des gelockerten und geschwellten, geröteten, stark secernierenden und schmerzhaften, d. h. also des entzündeten Gewebes entgegengesetzt sind[3]).« Entsprechend hat sich verminderte Harnsäureausfuhr nach Tannin, Tanningen ergeben[4]). Wenn dagegen Ulrici[5]) keine Wirkung und Reichenau[6]) sogar Steigerung der Harnsäureausfuhr angibt, so entspricht das den Erfahrungen, daß bei größerer Konzentration, bei verletzten Geweben es zur reaktiven Entzündung, zur Erweiterung der Gefäßkapillaren kommen kann. Beim Bismutum subnitricum haben die vorliegenden Untersuchungen der adstringierenden Wirkung entsprechend ebenfalls die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr gezeigt. Wenn in den beiden Fällen, wo es mit Atophan zusammen verabreicht wurde, die Atophanwirkung nur teilweise, in einem Falle garnicht beinträchtigt ist, so wird das nur an der Dosierung liegen, es ist zu mutmaßen, daß auch das Bismutum subnitricum — ebenso wie Calcium, Baryum, Uzara, Atropin die entzündungsähnlichen Symptome der Atophanwirkung und damit auch die Vermehrung der Harnsäureausfuhr völlig aufheben kann. Was die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr bei den beiden Leukämikern anbelangt, so ist in Erwägung zu ziehen, ob wirklich wie bisher angenommen die Leukocyten allein die Lieferanten des Harnsäureüberschusses sind (auch Befunde von J. Sohn[7]) sprechen mir dagegen); es wäre schwer verständlich wie dem im Darmkanal angreifenden Wismut eine solche herabsetzende Wirkung zukäme. Für die Pneumonie, der einzigen

1) Schütz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1890, Bd. 27.

2) Heinz, Virchows Archiv 1889, Bd. 116.

3) Meyer-Gottlieb, II, S. 192.

4) K. Bohland, Münch. med. Wochenschr. Nr. 16, 1899; Rappoport, Inaug.-Diss. Bonn 1900; Dolff, Inaug.-Diss. Bonn 1898.

5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 46, 321.

6) Biochem. Zeitschr. 21, 76, 1909.

7) Wien. klin. Wochenschr. 26, S. 573, 1913.

Krankheit, bei der noch ähnliche hohe Werte wie bei der Leukämie vorkommen, geht aus F. Müllers Untersuchungen hervor, daß die Menge der Nukleinbasen, die sich in der hepatisierten Lunge auffinden läßt, nicht die Größe der Harnsäureausfuhr erklärt[1]). Bei der fortschreitenden Erkenntnis der Wirkungsweise toxischer Eiweißabbauprodukte aber[2]) ist dem nachzugehen, wie weit bei Leukämie und Pneumonie Gefäßlähmungen im Splanchnikusgebiete durch toxische Produkte in Betracht zu ziehen sind. Damit wäre uns die bedeutende Harnsäurevermehrung und ihre Unterdrückbarkeit durch ein Darmadstringens verständlicher.

Auch die Herabsetzung der Harnsäureausfuhr durch Kalksalze erklärt sich aus deren adstringierender, die Gefäßkapillaren kontrahierende und vielleicht das vegetative Nervensystem im Sinne der Hemmung beeinflußender Wirkung[3]). Nachträglich ersah ich aus der Literatur, daß die Unterdrückung der Atophanwirkung durch Kalksalze bereits festgestellt war von anderer Seite[4]). Daß Kalksalze den »endogenen« Harnsäurewert herabsetzen können, hatte Lubienicki zuerst festgestellt[5]). Die Herabsetzung des Harnsäurewertes und die Aufhebung der Atophanwirkung durch Baryum entspricht der Erwartung; nach dem was wir von der gefäßkontrahierenden Wirkung des Baryums wissen, wobei der Angriffspunkt nicht in den Nervenendigungen, sondern in der Gefäßmuskulatur selbst erblickt wird. Es scheint nicht unwesentlich, daß das Sulfat verfüttert wurde, um lokale Wirkung zu gewährleisten. Die Einwirkung leichtlöslichen Baryumsalzes ist eine so vielgestaltige und auf den Darm in dem gefäßkontrahierenden Sinne wohl zu flüchtige. Im Selbstversuch zeigte sich nach Einnahme von 50 mg Baryumchlorid in wenigen Minuten Wärmegefühl in Kopf und Händen, Klopfen der Gefäße an Hals und Kopf, Rötung des Gesichts, beschleunigter Puls, Ohrensausen, Aufstoßen, klonische Zuckungen des Orbicularis oris, nach Stunden Oppressionsgefühl in der Hilusgegend, Gurren im Leib; nachts und am nächsten Morgen erfolgten mehrere breiige Entleerungen. Eine

1) F. Müller, Über die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie, Verhandl. d. Naturforsch. Gesellsch. Basel, Bd. 13, 1901; O. Simon, Arch. f. klin. Med. 70, 604, 1901 und Mayeda, ebenda 98, 587, 1910.

2) Vgl. Schittenhelm, »Über die Beziehung zwischen Anaphylaxie und Fieber«. Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden 1913.

3) Vgl. Chiari und Fröhlich, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 64, S. 214 und ebenda Bd. 65, S. 120.

4) Vgl. Wiechowski, Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 1252.

5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 68, 1912, S. 394.

Verminderung der Harnsäuremenge im Tagesharn war nicht festzustellen. Daß bei der Verfütterung des Baryumsulfats nicht dem Anion die Wirkung zukommt geht daraus hervor, daß Schwefelsäure allein als Limonade gegeben, die Harnsäure vermehrt, also müssen wir den Effekt dem Baryumion bei lokaler Applikation, um genügend protrahierte Wirkung zu gewährleisten, zuschreiben.

Bei dieser bedeutenden Einwirkung des Schwerspats auf den Stoffwechsel, ebenso wie von Bismut. subnitricum, die man beide für völlig unlöslich und indifferent hielt, muß man sich fragen, ob keine motorische Mitbeeinflussung des Darmes vorliegt. Über den Zusammenhang von Zirkulation und Motilität sind alle theoretisch denkbaren Möglichkeiten aufgestellt und vertreten worden, fast alle stimmen aber darin überein, daß Änderung der einen auch Änderung der anderen im Gefolge hat[1]), was bei der Beurteilung der Röntgenbilder des Darmes in Erwägung zu ziehen sein wird[2]).

Über Uzara, mit dem ich die stärkste Depression des »endogenen« Harnsäurewertes erhielt, schreibt Gürber (a. a. O.): »Der Blutdruck steigt unter der Uzarawirkung auf die doppelte Höhe und darüber, teils als Folge direkter Tonussteigerung der arteriellen Gefäßwand.« »Ausgeschnittene Gefäßstreifen reagieren auf Uzara fast ebenso wie auf Adrenalin«, »für Uzarin (den wirksamen Bestandteil der Droge) vermute ich den Angriffspunkt in den peripheren Endigungen des Hemmungsnerven der motorischen Magen- und Darmtätigkeit, der zum sympathischen Nervensystem gehörigen Nervi splanchnici, die aber nicht gelähmt, sondern durch Uzarin erregt werden«. Und Waldow[3]) schreibt über Uzara bei Dysenterie: »Die Stase in der hyperämischen Mucosa läßt nach und macht nach Wiederherstellung der Funktion des N. splanchnicus einem normalen Kreislauf Platz. Gleichzeitig wird die Sekretion des Darmes wieder geringer, die Blutungen hören auf. Während durch die Krankheit der N. splanchic. geschädigt wird und durch die Störung im ganzen Pfordadersystem eine Kreislaufschwäche und ein Erlahmen der Herzkraft droht, stellt Uzara den Tonus der Gefäße des Portalkreislaufs wieder her.« Danach entsprechen meine Befunde mit Uzara die Harnsäureausscheidung betreffend durchaus den theoretischen Voraussetzungen.

1) Vgl. G. Katsch, »Pharmakologische Einflüsse auf den Darm bei physiologischer Versuchsanordnung« a. a. O. S. 256.

2) Vgl. auch B. Stiller, Arch. f. Verdauungskrankheiten 18. I. 1912 »Zur Frage des radiologischen Magens«.

3) Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 17, 1913.

Von den verschiedenartigen Wirkungen des Mutterkorns sei hier die uns interessierenden gefäßkontrahierende hervorgehoben[1]), die unter Umständen krampfhaft und mit hochgradiger Blutdrucksteigerung verbunden sein kann[2]). Entsprechend teilt Bohland[3]) folgenden Versuch mit:

Vortag	0,856	g	Harnsäure
dreimal 0,5 Secale corn.	0,604	»	»
» » » »	0,157	»	»
» » » »	0,546	»	»
Nachperiode Mittel	0,602	»	»

Auch daß die Mehrzahl der Autoren[4]) bei Antipyrin und Phenacetin Herabsetzung der Harnsäureausfuhr fanden, fügt sich unseren Anschauungen über die Beeinflussung der Pfortaderzirkulation durch Antipyretika. Ob die mehrfach für Chinin festgestellte Harnsäureherabsetzung hierher gehört[5]), wage ich zurzeit nicht zu entscheiden.

Für das Atropin, den Hemmer der sekretorischen Darmtätigkeit, haben die Harnsäureherabsetzung Horbaczewski[6]), später Bohland (a. a. O.) erwiesen. Ich habe vorstehend die Unterdrückung der Atophanwirkung durch Atropin mitgeteilt mit der nachfolgenden, drei Tage dauernden Depression der Harnsäuremenge. Es ist noch der auffallenden Erscheinung Erwähnung zu tun, daß die Zirkulation nicht in der augenfälligen Weise herabgesetzt wird durch das Atropin wie die sekretorische Tätigkeit. Wohl habe ich geringes Erblassen bei Inspektionsversuchen an Kaninchen und Meerschweinchen sehen können, Katsch (a. a. O.) hat nur einmal ein momentanes, schnell verschwindendes Erblassen bei seinen Bauchfenstertieren nach Atropin registriert; andererseits konnte ich die Atophanhyperämie bei Bauchfensterkaninchen durch Atropin sofort aufheben. Wir werden nicht fehlgehen, für den Menschen eine der verminderten Drüsentätigkeit entsprechende Herabsetzung der Zirkulation anzunehmen. In Vergiftungsfällen tritt bei peripherer Gefäßlähmung eine Blutdruck-

1) Meyer-Gottlieb, II. Aufl., S. 203.

2) Vgl. Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Zirkulation. Preisschrift und Dissertation. Göttingen 1905.

3) a. a. O. 1899.

4) Literatur siehe Bohland a. a. O.

5) Horbaczewski, Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaft Bd. 100; Richter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27, S. 305; R. Daniel, Dissert. Bonn 1898; Bohland, a. a. O.

6) Monatshefte für Chemie 12, 232, 1891.

steigerung ein, die sich nur aus einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet erklären läßt[1]). Es werden uns später eingehende Untersuchungen gerade mit Atropin, bei dem die Drüsenwirkung im Vordergrund steht, verglichen mit der Wirkung von rein gefäßangreifenden Mitteln, wobei die Harnsäuremenge als Indikator dienen soll, die eingangs besprochene Beziehung zwischen Sekretion und Zirkulation im Darmgebiet klarstellen helfen können.

Die Prädilektionsstellen für Kapillargifte sind die Darmgefäße, die Einwirkung kann sich außer auf die Kapillaren auch auf die kleineren Arterien erstrecken. Besonders kommen hier in Betracht das Arsen, Antimon, Emetin, Colchicin und Sepsin. Es hat sich nun auch die Voraussetzung bestätigend, obgleich nur therapeutische Dosen zur Verwendung kamen, die entsprechende Harnsäurevermehrung feststellen lassen. Sicher würden auch in der Harnsäureeliminierung bedeutendere Effekte zu erwarten sein, wenn es sich um Dosen handelte, die einen vollentwickelten toxischen Zustand sicher hervorbringen. Es wird in Vergiftungsfällen sich dem Kliniker weitere Gelegenheit bieten, die harnsäurevermehrende Wirkung der Kapillargifte zu bestätigen. Beim Emetin erfolgte in dem Falle des Patienten S. nachträglich eine Harnsäureherabsetzung. Er hatte eine größere Dosis (fünfmal 0,05 g) Rad. Ipecacuanha erhalten. Daß hierbei nachträglich die stark adstringierende Ipecacuanhagerbsäure zur Wirkung kommt, ist wahrscheinlich. In größeren Dosen tritt die Emetinwirkung ja ganz zurück, um der Gerbsäurewirkung Platz zu machen, daher auch die Anwendung als Ruhrwurzel[2]). Beim Colchicin ist in dem Falle des Patienten G., wo wirklich Einwirkung auf den Darm vorhanden, es erfolgten mehrfache Stühle, die Steigerung deutlich (um 25 %). Die Untersuchung hat mit technischen Schwierigkeiten zu rechnen; bei wiederholten heftigen Entleerungen den Urin quantitativ zu sammeln, erfordert gewissenhafte Patienten. Die heftige Gastroenteritis nach Colchicinvergiftung ist zwar bekannt. Doch konnte Jacoby eine ausgesprochene Gefäßwirkung[3]) nicht nachweisen. Ich selbst versuchte ein Bild zu gewinnen, toxische Dosen am Meerschweinchen zeigten nicht die Gefäßlähmung wie bei großen Salizylsäure- und Atophandosen, wo bald die Strombahn weit eröffnet wird und durch Arterialisierung der Darm hellrot aussieht. Es kam zur leichten Stase und als auffallendstes Symptom zeigte

1) Katsch, a. a. O.

2) Meyer-Gottlieb, II, S. 164.

3) Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicingift. Archiv für exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 27.

sich mächtige Peritonealsekretion, so daß das Abdomen mit Transsudat erfüllt war.

Die erhöhten Harnsäurewerte bei septischer Infektion[1]) wurden früher aus der Leukocytose erklärt, bestätigen aber auch durchaus den Parallelismus von Harnsäuremenge und Durchblutung des Splanchnikusgebietes. Es sei an dieser Stelle nochmals auf die Arbeit von Tschernoruzki[2]) hingewiesen, wo die weitgehende Analogie zwischen der harnsäurevermehrenden Nukleinsäure und der harnsäurevermehrenden septischen Infektion gezeigt wird.

Von Thorium X[3]) ist die in vielen Fällen sich zeigende Blutdrucksenkung bekannt, die Lähmung der Darmgefäße, oft einhergehend mit Diarrhöen, da nach Plesch die Ausscheidung hauptsächlich durch den Darm geschieht. Entsprechend hat sich auch die Harnsäurevermehrung gefunden (a. a. O.), wovon ich mich in dem angeführten Stundenversuch überzeugte.

Daß die Reihe der mitgeteilten Diarrhoica harnsäurevermehrend wirkt, war zu erwarten; obwohl der motorische Effekt bei weitem im Vordergrunde steht, so geht doch bei der Mehrzahl der Mittel eine sekretorische Erregung mit einher; bis zur Gastroenteritis sogar kann sich die Wirkung steigern. Da es mir nie gelang, bei den Tubera jalapae eine Steigerung der Harnsäuremenge festzustellen, auch Radix Rhei meist versagte, möchte ich annehmen, daß der sekretorische Effekt durch Anwesenheit von Adstringentien (Gerbsäuren?) völlig unterdrückt wird und lediglich der motorische übrig bleibt. Die Theorie vom Ursprung der Harnsäure aus der Muskeltätigkeit wurde auch vertreten[4]), man könnte daher aus den aufgeführten Daten auf den Gedanken kommen, daß die motorische Erregung des Darmkanals eine Harnsäurequelle erschlösse. Aber die quantitativen Verhältnisse machen das unwahrscheinlich. Bei den Diarrhoicis, wo die motorische Wirkung vorherrscht, ergeben sich weit geringere Harnsäurewerte, als bei den stark sekretorisch erregenden Mitteln, wo die motorische Wirkung sehr zurücktritt; und die diarrhoische Entleerung mehr der Ausdruck für die Überproduktion der Sekrete wie beim Atophan, bei allen sogenannten Purinen ist; im letzteren Falle

1) Vgl. Kühnau, Zeitschr. f. klin. Med. 28, S. 252, 1895.

2) Biochemische Zeitschr. 1912, Bd. 44, S. 353.

3) Falta, Kriser und Zehner, Münchn. med. Wochenschrr. 1912, S. 1006; Plesch, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14 und 1912, Nr. 16; derselbe, am deutschen Kongreß f. innere Med. 1912; derselbe und Karczag, Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 1363 u. 1442.

4) Vgl. H. Wiemer, a. a. O. S. 605 und Burian, Zeitschr. f. phys. Chemie 43, 532 (1905).

wird der Dickdarm mit der Rückresorption nicht ganz fertig, wegen des großen Angebotes neben einer gewissen Beschleunigung; bei den Diarrhoicis wohl mehr wegen der durch die motorische Erregung sehr verkürzten Einwirkungszeit. Im ersteren Falle werden charakteristischerweise auch bei allen exzessiveren Purinverfütterungen stets »leichter Stuhl« oder »breiige Entleerungen« gemeldet, auch wenn sie zu wiederholten Malen auftreten, während man spritzende wässerige Entleerungen nicht kennt. Der häufige Parallelismus zwischen Harnsäurevermehrung und Hyperleukocytose in peripheren Gefäßbezirken, der ja Horbaczewski zur Aufstellung seiner Theorie mit veranlaßte, findet sich auch bei den Laxantien bestätigt, so haben J. Grek und M. Reichenstein[1]) für Senna (vgl. die von mir mitgeteilten Daten) die Leukocytose gefunden. Weitere Feststellung von Tatsachen über die Harnsäurevermehrung durch Diarrhoica wird uns vielleicht über den genaueren Wirkungsmechanismus derselben Neues bringen. Auch in unseren Versuchen drückt sich z. B. der Antagonismus von Rizinus und Calcium aus; wie ihn Chiari[2]) (Abführmittel und Kalkgehalt des Darmes) auf Grund seiner Untersuchungen feststellte, wo er durch Rizinolsäure Calciumausschwemmung erhielt und durch Calciumverarmung Erregung des autonomen Nervensystems annimmt.

Es sei hier auch angedeutet, daß mir wiederholt bei Obstipierten ein sehr geringer »endogener« Wert auffiel, wie man ihn sonst nur bei Gichtikern kennt. Ich deute ihn als Ausdruck des spastischen Zustandes. Es scheint mir der Gichtiker den geringen »endogenen« Wert aufzuweisen, nicht weil sein Purinwechsel gestört ist, sondern weil er habituell obstipiert ist[3]). Es wird dem weiter in der Klinik nachzugehen sein.

Zur Harnsäurevermehrung durch Schwefel ist zu sagen, daß seine Wirkung wohl auf Schwefelwasserstoffbildung beruhen wird[4]), dem eine Hyperämisierung der kleinsten Gefäße zugeschrieben wird, einhergehend mit vermehrter Sekretion[5]), Darmblutungen nach großen Schwefeldosen sind bekannt[6]). Neuerdings berichtet D. Brown[7]) bei starken Schwefelwässern (Harrogate) über Harnsäurevermehrung und

1) Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 20.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1910, 63, S. 434.

3) Vgl. Minkowski, Die Gicht, S. 103, 1903.

4) Heffter, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1904, Bd. 51, S. 175 und Taegen, ebenda Bd. 69, Heft 4.

5) Vgl. H. Wood, Therap. Gaz. April 1887.

6) Regensburger, Zeitschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 479.

7) Brit. med. Journ. 1911, V.

vermehrte und beschleunigte Harnsäureausfuhr nach Hypoxanthin unter Einfluß dieser Wässer.

Der zufällig erhobene Befund der Harnsäurevermehrung nach Santonin ist ebenfalls mitgeteilt, ohne daß er sich besonders überzeugend aus der uns bekannten vielseitigen Wirkung des Mittels herleiten ließe; wohl sind danach Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle beobachtet.[1])

Die Tatsache der Harnsäurevermehrung durch Glycerin wurde schon von Horbaczewski und Kanera[2]) festgestellt. Gegen seine Erklärung, daß das Glycerin zur Synthese der Harnsäure verwandt würde, wandten sich Hermann[3]) und Fr. Göppert[4]). Rosenfeld hat den Befund ebenfalls bestätigt[5]). Der von mir mitgeteilte Fall zeigt auch Vermehrung um 25 %. Die bedeutende sekretionserregende Wirkung des Glycerins wird durch seine direkte Reizung der sekretorischen Nervenenden infolge des Wasseranziehungsvermögens erklärt[6]). Es ergibt sich wohl auch eine funktionelle Beeinflussung der Zirkulation, wird doch auch von Blutdrucksenkung berichtet[7]).

Ob durch Chloral größere Harnsäureausschüttung erzielt werden kann, als in dem mitgeteilten Falle, muß noch erprobt werden; der Gefäßeffekt ließe es erwarten, die herabgesetzte Herzaktion steht dem aber entgegen[8]).

Weiter wird der Parallelismus von Pfortaderdurchblutung und Harnsäureausfuhr bestätigt durch die Mittel aus der Gruppe der Vaguserreger; beim Cholin zeigt die Patientin R. R. einmal Steigerung um 30 %, das andermal um 40 %. Das Ergebnis bei der Patientien K. R. ist ein treues Abbild von dem Kampf um die Aufklärung der Cholinwirkung; verminderte Harnsäureausfuhr um 50 %, am nächsten Tage Vermehrung um 74 % gegen die Norm, entsprechend teils die von den einen Autoren verfochtene Blutdrucksteigerung, teils die Blutdrucksenkung der andern[9]). Daß nach mehreren Tagen hindurch der Tagesharnsäurewert um ein Dezigramm höher liegt als in

---

1) Meyer-Gottlieb, a. a. O. und Schmiedeberg, 1913, S. 415.

2) Monatshefte für Chemie 7, 105, 1886.

3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 43, 273, 1888.

4) »Über Harnsäureausscheidung«, Jahrb. f. Kinderheilkunde 51, 334, 1900.

5) Med. Klinik Nr. 50, 1911.

6) Meyer-Gottlieb, II, S. 175.

7) S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, III. Aufl., S. 63.

8) Meyer-Gottlieb, II, S. 78.

9) Vgl. Mott u. Halliburton, F. Müller, Pal, Popielski, C. Schwarz u. Lederer, Literatur bei v. Fürth; Probleme der physiol. u. pathol. Chemie 1912/13.

der Norm, bestätigt die Anschauung Gottliebs[1]), daß Cholin den Vagustonus beherrscht. Diese Untersuchung und diejenige mit Neurin, in dem Fall F. K., wo nach 0,5 g Neurin die beträchtlichen Schwankungen auftreten, die man bei gleicher Ernährung sonst nicht kennt, sprechen dafür, daß den Mitteln weniger die direkte Erregung als die Erhöhung der Erregbarkeit zukommt[2]). Ein Wort zur Neurinverabreichung. Verwandt wurde Neurin. hydrochlor. Merck. In Tier- und Selbstversuchen habe ich erst Erfahrung gesammelt. Dem verwandten Präparat kam am Menschen typische Wirkung zu bei Dosen von 30—40 mg subkutan und 80—120 mg per os. Die Wirkung ist sehr flüchtig; durch eßlöffelweise Verabreichung der Lösung 0,5/500,0 im Falle F. K. konnte sie protrahierter gestaltet werden. Zunächst treten die Symptome von seiten der Augen auf, Injektion und flüchtige Lähmung der Akkommodation, leichtes Doppeltsehen, leichter nicht wie beim Tier auffällig in Erscheinung tretender Speichelfluß, Lähmung der peripheren motorischen Nerven, am ausgesprochendsten an den Beinen. Da ich bei den Dosen weder deutliche Blutdruckänderung noch Beeinflussung der Atmung feststellen konnte (bei einem Hunde trat erst nach 10 mg subkutan pro Kilogramm Körpergewicht, Atemstillstand ein, der sich in wenigen Minuten durch Atropin völlig beheben ließ), ergäbe sich die Indikation, das Mittel bei Tetanus zu erproben. Als auffällige Erscheinung, die ich nirgends verzeichnet fand, möchte ich das Rauschgefühl erwähnen, das mir auch von den Patienten spontan als wie ein Schnapsrausch geschildert wurde. Man denkt sofort an Muskarinwirkung; dazu war aber das Präparat nicht giftig genug, man vergleiche die relativ hohen Dosen. Immerhin, wo doch nur stets geringe Mengen der Substanz vorliegen, die zu Identitätsbestimmungen kaum reichen, wo die chemische Verwandtschaft zum indifferenteren Cholin einerseits, zum Muskarin anderseits so groß ist, wird es ratsam sein, jedes Präparat erst physiologisch auszuproben.

Was Pilokarpin und Physostigmin anbelangt, schreibt Katsch (a. a. O.): »Durch die Vagusreizmittel Pilokarpin und Physostigmin wird außer einer mächtigen Motilitätssteigerung eine Hyperämie am Darm erzeugt. Auf Grund dieses Befundes gewinnt die oft ausgesprochene Vermutung[3]), daß der Vagus gefäßerweiternde Fasern für den Darm führt, an Wahrscheinlichkeit.« Die Befunde von

1) a. a. O. S. 225.

2) Vgl. Franz Müller, Pflügers Archiv 134, 1910, S. 289.

3) Vgl. H. H. Meyer und L. R. Müller, VI. Deutscher Neurolog. Kongreß Hamburg.

Katsch habe ich an meinen Bauchfensterkaninchen bestätigen können. Es ergab sich beim Menschen auch die erwartete Harnsäurevermehrung. Die Wirkung ist in den für Physostigmin mitgeteilten Fällen gering aber deutlich; es wurden auch nur kleine Dosen und per os verabreicht, so daß keine subjektive Wirkung auftrat. Für das Pilokarpin ist die Harnsäurevermehrung von Mareš (a. a. O.) und Horbaczewski[1]) festgestellt worden.

Schließlich teile ich noch Daten mit über Harnsäurevermehrung nach Strontium, Natrium bicarbonicum und nach Piperazin per os. Die Pharmakologie muß uns noch weiter helfen, bevor diese Ergebnisse zur Argumentation in meinem Sinne verwandt werden können. Ich denke an Verdrängung von Calciumjonen im Darm. Vergleiche auch das oben darüber gesagte. Deutlich aber ist, und deswegen sei es in einer Zusammenstellung über pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung auch aufgeführt, daß eine Wirkung und zwar eine sehr ausgesprochene möglich ist. Entsprechende Erfahrung mit Piperazin bei intravenöser Verabreichung hat G. Ewald aus Schlittenhelms Laboratorium[2]) beim Versuch am Hund mitgeteilt, wobei sich Vermehrung des Allantoins, der Purinbasen, des Gesamtstickstoffs ergab. Ferner Max Dohrn[3]). In dessen Tabelle 10 finden sich folgende Zahlen:

O., 67 Jahre, Sattler. Arthritis urica usw.

Harnmenge	Harnsäure
1110	0,4551
910	0,3603
690	0,2525
1730	0,5464—1 g Piperazin intravenös
940	0,4380
940	0,3453
1430	0,5120—1 g Piperazin intravenös
1250	0,3896
640	0,2830
950	0,4322

Diese und die von mir mitgeteilten Befunde bei Piperazin, man mag sie deuten wie man will (nebenbei größere Harnsäureausscheidung durch vergrößerte Diurese erklären zu wollen, halte ich nicht für angängig. Eine solche Gesetzmäßigkeit kennen wir nicht. Im

1) Monatshefte für Chemie 12, 322, 1891.
2) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913, Bd. XII, S. 358.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74.

Gegenteil ist mir sehr oft aufgefallen, daß beim selben Individiuum zwischen Diurese und Harnsäuremenge inverse Beziehung bestehen kann) zeigen also, daß den Versuchen, wo, um die Lehre vom exogenen Purin weiter zu stützen, Purinkörper in Piperazin gelöst oder auch mit größeren Mengen von Alkalien verabreicht wurden, dann aus der Harnsäurevermehrung im Urin auf Milligramme der direkte Umsatz des »exogenen« Purins berechnet wurde, daß diesen Versuchen keine überzeugende Beweiskraft zuzuerkennen ist.

Ich habe auf dem diesjährigen Kongresse (a. o. O. S. 189) ausgesprochen, daß ich den Übergang auch nur eines einzigen Purinmoleküls zu Harnsäure leugne, daß die Purine die Harnsäure vermehren, weil sie im Darmtraktus pharmakologisch wirken. Deshalb will ich noch kurz die Frage des »exogenen« Purins hier in dieser pharmokologischen Zusammenstellung streifen. Noch heute, dünkt mich, besteht der Satz von Mareš[1]) zu Recht: »Bei dem positiven Ausfalle des Nukleinfütterungsversuchs Horbaczewskis braucht man ebensowenig an eine direkte Abkunft der Harnsäure aus dem Nuklein zudenken, wie man bei der Harnsäurevermehrung nach Pilokarpininjektion an eine solche Beziehung des Pilokarpins zur Harnsäure denkt.« Und 1910 schreibt derselbe Autor[2]): »Es fragt sich nun, warum die Einnahme von Fleisch eine viel größere Harnsäurevermehrung bewirkt als die Einnahme von purinfreiem Eiweiß? Diese Frage wird vielleicht denjenigen müssig erscheinen, welche es als festgestellte Tatsache hinnehmen, daß ja die Fleischpurine direkte Muttersubstanzen dieser Harnsäure, und ihre exogene Quelle sind. Ich möchte aber hier gegen die Vertreter dieser Ansichten einen Gegeneinwand erheben und auf sie die Last eines Beweises durch tatsächliche Gründe überwälzen.

Aus den Untersuchungen Pawlows[3]) und seiner Schule geht hervor, das verschiedene Nahrungsmittel und Nahrungsstoffe die Arbeit der Verdauungsdrüsen in sehr ungleichem Grade anregen, und zwar je nachdem, wie es zu ihrer Verdauung nötig ist. So wird die Sekretion des Magensaftes durch einfache Proteinstoffe wie z. B. coaguliertes Eiereiweiß, Milch, ausgekochtes trockenes Fleisch ziemlich schwach angeregt. Rohes Fleisch dagegen und besonders die Extraktivstoffe des Fleisches erregen die Tätigkeit der Magendrüsen im höchsten Grade, und zwar besonders die Sekretion der Magensaftsäure, welche wohl zu den schwersten chemischen Arbeiten

1) Monatshefte f. Chemie 13, S. 101, 1892.
2) Pflügers Arch. Bd. 134, S. 86.
3) Nagels Handbuch d. Physiol. Bd. 2 (2), S. 666, 1907.

des Protoplasmas gehört. Und diese Säure bewirkt wieder durch die Duodenalschleimhaut eine Erregung der Pankreassekretion.

Auf Grund dieser Tatsachen erhebe ich also meinen Gegeneinwand: die große Harnsäurevermehrung nach Fleisch- oder Bouilloneinnahme rührt von der sehr intensiven Tätigkeit der Verdauungsdrüsen her, welche gerade durch diese Stoffe in viel höherem Grade angeregt wird als durch die bloßen Proteine der Milch, Eier und Mehlspeisen. Wenn behauptet wird, daß jene Vermehrung nur von Purinstoffen des Fleisches als direkten Muttersubstanzen der Harnsäure im Organismus herrührt, so ist dafür ein direkter Beweis zu erbringen, in welchem alle Möglichkeit jener endogen Quelle der Harnsäure in der durch die Fleischaufnahme angeregten Tätigkeit der Verdauungsdrüsen ausgeschlossen wäre.« Soweit Mareš.

Ich selbst kann nur hier wiederholen was ich am diesjährigen Kongreß für innere Medizin (a. a. O.) schon mitteilte. Der menschliche Darm zeigt nach Nukleinsäure- und Thymusverfütterung das Bild höchstgradiger sekretorischer Erregung und Hyperämie und zwar so, daß aus dem in dieser Arbeit vertretenen Parallelismus heraus auch quantitativ der Harnsäureeffekt völlig zu verstehen ist. Bleibt übrig, sich mit dem Befund Minkowskis bei Hypoxanthinverfütterung auseinanderzusetzen, dem bisher überzeugendsten Beweis für den Übergang von exogenen Purinkörpern in Harnsäure innerhalb des lebenden Organismus. Ich fand nun, daß auch dem Hypoxanthin kapillar- und gefäßlähmende und lebhaft sekretionserregende Wirkung im Darme zukommt. Wir müssen von den Pharmakologen erbitten, daß sie uns die Wirkung dieses differenten Körpers (0,1 g per os tötet ein Meerschweinchen von 300 g in wenigen Minuten), der bisher nur ein Heimatsrecht im Gebiete der Stoffwechsellehre hatte, genau analysieren, damit gezeigt werden kann, daß auch das Hypoxanthin sich unserer Gesetzmäßigkeit fügt.

Und so steht zu hoffen, daß das Studium der pharmakologischen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung, wozu vorliegende Zusammenstellung eine Anregung sein möge, auch so befruchtend auf unsere Erkenntnis einwirke, wie seit fast zwei Jahrzehnten der leitende Gedanke vom oxydativen Abbau des Purins es getan hat.

Zusammenfassung: Es wird ein kurzer Überblick gegeben über die neueren Wendungen in der Lehre von der Harnsäure.

Es werden die uns bekannten Befunde über pharmakologische Beeinflußung der Harnsäureausscheidung zusammengestellt ohne in bezug auf die strittigen vollständig sein zu wollen.

Es werden eigene Befunde mitgeteilt:

Herabsetzung der Harnsäureausscheidung durch

Kalksalze, Baryum sulfuricum, Bismutum subnitricum, Uzara, Aufhebung der Atophanwirkung durch Kalksalze, Baryum sulfuricum, Uzara, Atropin.

Erhöhung der Harnsäureausscheidung durch Senf, Arsen, Brechweinstein, Brechwurz, Colchicin, Thorium X, die Diarrhoica, Schwefel, Santonin, Glycerin, Chloralhydrat, Cholin, Neurin, Physostigmin, Strontium, Natrium bicarbonicum und Piperazin.

Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß eine deutliche, einsinnige, sofortige Wirkung in bezug auf Vermehrung oder Verminderung der Harnsäureausscheidung vor allem den schwer löslichen oder schwer resorbierbaren Stoffen, die dadurch einen lokalen Angriffspunkt im Darmrohr gewinnen, zukommt.

Es wird gezeigt, daß ein Parallelismus besteht zwischen der pharmakologisch beeinflußten Durchblutung des Pfortadergebietes, der Sekretion der Verdauungsdrüsen und andererseits der ausgeschiedenen Harnsäuremenge.

XI.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Anaphylaxiestudien.

6. Mitteilung.

Die Abspaltung von Anaphylatoxin aus Agar nach Bordet.

Von

M. Loewit und G. Bayer.

(Mit 6 Kurven.)

Der schöne und elegante Versuch Bordets[1]), durch welchen die Abspaltung eines »Anaphylatoxins« mit den charakteristischen Wirkungen bei Meerschweinchen aus verdünnten Agar-Agarlösungen gelingt, wurde von Bordet selbst und auch von anderen (Achard[2])) in dem Sinne gedeutet, daß es sich dabei nicht um eine Giftbildung aus einem Antigen im Sinne Friedbergers handelt, da dem Agar die Rolle eines Antigen nicht zukommen könne, sondern daß die Giftbildung durch Agar im Meerschweinchenserum als eine physikalische Adsorptionswirkung anzusprechen ist, die im Serum selbst die Bedingungen einer Giftbildung schafft. Diese Annahme könnte auch darin eine Stütze erblicken, daß ganz minimale Agarmengen (0,000125 g) noch genügen, um zu deutlichen Giftwirkungen Veranlassung zu geben (Nathan[3])).

Gegen diese Deutung hat sich nun Friedberger[4]) gewendet, indem er darauf aufmerksam macht, daß nach den vorliegenden, im Königschen Sammelwerke[5]) zusammengestellten Analysen im Agar »nicht unbeträchtliche Mengen von Eiweiß« enthalten sind, womit

1) Bordet, Compt. rend. Soc. Biol. Bd. 74, 1913, Nr. 5.

2) Achard, La semaine médic. 1913, Nr. 20.

3) Nathan, Zeitschr. f. Immunitätsforschung usw. Bd. 17, 1913, 478.

4) Friedberger, ebenda Bd. 18, 1913, 323.

5) J. König, Chem. Zusammensetzung d. menschl. Nahrungs- und Genußmittel Bd. I, 4. Aufl., Berlin, Springer 1903, S. 809, 1498; Bd. II, 1904, S. 937 f., 1488.

»die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit besteht, daß das normale Meerschweinchenserum nicht, wie Bordet es meint, bei Kontakt mit Agar durch Adsorptionsvorgänge giftig wird, sondern daß es Anaphylatoxin aus dem im Agar enthaltenen Eiweiß ebensogut bildet, wie aus artfremdem Serum, aus Bakterien usw.« (Friedberger)[1]. Da nun Friedberger mit einem eiweißfreien Kolloid (Natriumsilikat) aus Meerschweinchenserum kein Gift abspalten konnte, so ist nach seiner Auffassung[2] »die Adsorptionstheorie so lange zu verwerfen, als nur aus eiweißhaltigen Kolloiden ein giftiges Serum erzielt wird. Sie würde erst diskussionsfähig sein, wenn die Giftbildung mit stickstoffreien Kolloiden gelänge«.

In dieser Beweisführung ist insofern eine Lücke enthalten, als Friedberger den durch die oben angeführten Analysen des Agars erwiesenen Gehalt an Stickstoffsubstanz auf die Anwesenheit von Eiweißkörpern im Agar überträgt, was aus den genannten Analysen keinesfalls hervorgeht. Wir haben in dem Königschen Werke nirgends eine Angabe darüber auffinden können, daß der im Agar gefundene Gehalt an »Stickstoffsubstanz« bzw. N in der Trockensubstanz ganz oder teilweise auf Eiweißkörper zu beziehen wäre[3].

Die Ausfüllung dieser Lücke erschien für die Deutung des Bordetschen Versuches unbedingt geboten. Die aprioristische Wahrscheinlichkeit, daß im Agar-Agar Eiweißkörper enthalten sind, kann zur Entscheidung der Frage, ob das »Anaphylatoxin« im Bordetschen Versuch durch Abspaltung aus den supponierten Eisweißkörpern des Agars entsteht, unmöglich genügen.

Inzwischen hat Nathan[4] gelegentlich einer Untersuchung über Anaphylatoxinbildung durch Stärke die Angabe gemacht, daß das von ihm benutzte Agar einen Gehalt an Stickstoffsubstanz von 1,64 % enthielt, woraus er dann, allerdings unter der Voraussetzung, daß dieser ganze Stickstoffwert auf Eiweißstickstoff zu beziehen ist, die für die Giftbildung bereits ausreichende Eiweißmenge mit 0,0000082 g Eiweiß berechnet[5].

---

1) a. a. O. S. 327.

2) a. a. O. S. 330.

3) Friedberger (a. a. O. S. 327) führt eine Angabe von Davidsohn (zitiert nach König) an, der im besten japanischen Agar 5,95 % N-haltige Substanz fand; wir konnten die betreffende Analyse in dem Königschen Werke nicht auffinden, aber auch sie dürfte sich nur auf »N-haltige Substanz« im allgemeinen beziehen.

4) Nathan, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 18, 1913, 636.

5) Unter Berücksichtigung des bekannten N-Faktors für Eiweiß würde sich daraus ein 6,25mal größerer Wert an Eiweiß ergeben.

Ohne aber auf die quantitativen Verhältnisse des Eiweißgehaltes im Agar zunächst näher einzugehen, soll im folgenden vor allem der qualitative Nachweis von Eiweiß im Agar mit chemischen und biologischen Methoden erörtert werden. Einige Bemerkungen über den Bordetschen Versuch seien vorausgeschickt.

I. Der Bordetsche Versuch.

Die akute Vergiftung ist uns bei der von Bordet und von Nathan gegebenen Anordnung in der Mehrzahl der Fälle gelungen. Die Erscheinungen derselben decken sich mit jenen der in anderer Weise aus Bakterien, aus Eiweißpräzipitaten durch Meerschweinchenserum hergestellten sogenannten in vitro-Gifte vollständig und zeigen auch mit den Erscheinungen des akuten tödlichen anaphylaktischen Schockes weitgehende Analogie, wobei namentlich die graphisch darstellbaren Veränderungen der Atmung, des Kreislaufes, die Krämpfe und andere Störungen berücksichtigt erscheinen.

Einzelne Punkte verlangen eine gesonderte Besprechung. Unter elf Versuchen (Protokoll Nr. LXXVIII, LXXXIV, LXXXV, LXXXVI, XCI, XCII, XCIII, XCVI, CX, CXV, CXXV) war nur ein Versager (Nr. LXXXV), der höchstwahrscheinlich in der fraktionierten Injektion der Giftdosis in zwei durch einen 4 Min. langen Abstand getrennten Portionen begründet ist (Antianaphylaxie); unter den zehn übrigen Versuchen waren acht = 80% akut tödlich, zwei = 20% zeigten vorübergehende Erscheinungen und betrafen solche Fälle, in welchen die Vereinigung von Agar und Meerschweinchenserum nur kurze Zeit gedauert hatte (bei Nr. XCI — 55 Min., bei Nr. XCIII — 22 Min.), während bei den akut tödlichen Fällen die Vereinigung 2 bis $2\frac{1}{2}$ Std. bestanden hatte[1]).

---

1) Wir verwenden für die Giftabspaltung ausschließlich frisch hergestelltes, hämoglobinfreies Defibrinierungsserum von Meerschweinchen, da eine besondere Versuchsreihe ergeben hatte, daß frisch hergestellte Gerinnungssera (Nr. XCVII, XCVIII, C) in allen drei Versuchen in Übereinstimmung mit vorliegenden Angaben (Doerr, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 9) in der Dosis von 4—4,5 ccm akut tödlich wirkten, während frisch hergestellte Defibrinierungssera in sieben Versuchen (Nr. XC, XCIX, CII, CIX, CXVI, CXX, CXXVI) in der angegebenen Dosis ohne jede Wirkung vertragen wurden. Wir sind mithin nicht in der Lage die Angaben von Slatinéano und Ciuca (Soc. Biol. Bd. 74, 1913, 631) bestätigen zu können, daß frisch hergestelltes Defibrinierungsserum von Meerschweinchen bereits in einer Dosis von 5 ccm schwache Giftwirkung beim homologen Tiere hervorrufen kann. Der Widerspruch dürfte wohl mit der Art und Weise, wie die Defibrinierung vorgenommen wird, und mit der Zeit zusammenhängen, welche vor der Verwendung verstreicht. Unsere Gerinnungssera wurden erst 24 Stunden, die Defibrinierungssera 1—2 Stunden nach der Entblutung verwendet.

Die vom Meerschweinchen XCI gewonnene Kurve ist in Fig. 1 wiedergegeben. Aus derselben ergibt sich, daß der Giftinjektion nahezu unmittelbar eine starke Blutdrucksteigung folgt, die nach den bereits an anderer Stelle[1]) begründeten Erfahrungen als eine primäre vasokonstriktorische Giftwirkung aufgefaßt werden darf. Hieran schließt sich eine etwa 4 Min. dauernde Periode einer verlangsamten und höchstwahrscheinlich arhythmischen Herztätigkeit an, als Ausdruck einer Beeinflussung des Herzens durch das Gift[2]), ehe wieder die normale Herztätigkeit eintritt. Die Atemkurve (vgl. die Trachealatmungen *Tr* in Fig. 1) zeigt im Anschlusse an die Injektion eine vorübergehende deutliche Verkleinerung und Verlangsamung, die zeitlich mit der Veränderung der Herztätigkeit zusammenfällt.

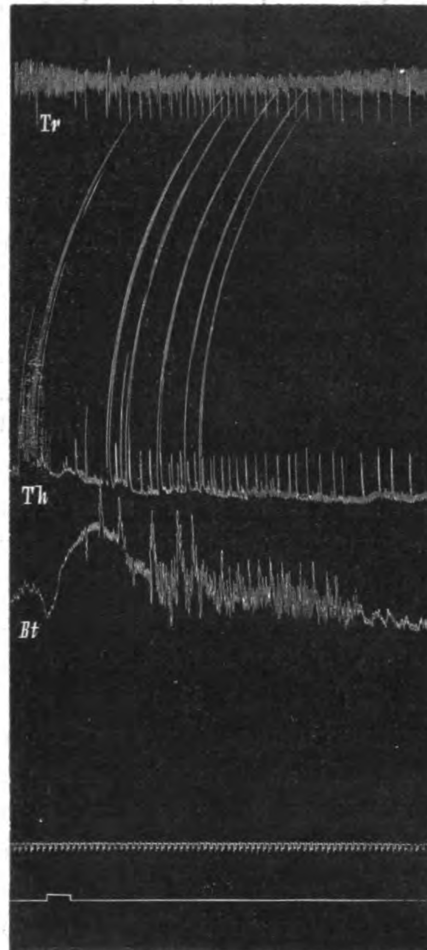


Fig. 1. 30. V. 1913. Mw. XCI, 420 g. Vorübergehende Anaphylatoxinwirkung bei kurzdauernder Vereinigung von Agar- und Mw.-Serum. Injektionsdosis 4,5 ccm Mw.-Serum.

In dem zweiten Falle mit vorübergehender Giftwirkung (Nr. XCIII) war die Dauer der Vereinigung von Agar und Meerschweinchenserum in vitro noch kürzer (22 Min.), und im Anschlusse an die Injektion trat nur eine sehr deutliche Blutdrucksteigerung, aber keine Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und keine deutliche Atemveränderung auf. In Übereinstimmung mit den Angaben Nathans geht aus diesen beiden Versuchen der Einfluß der Zeit auf die Giftbildung hervor und sie weisen außerdem darauf hin, daß die primäre Blutdrucksteigerung auch noch bei zeitlich sehr begrenzter Vereinigung von Agar und Serum nachweisbar sein, weshalb

1) Loewit, dieses Arch. Bd. 68, 1912, 83.

2) Vgl. Loewit, a. a. O., ferner dieses Archiv Bd. 73, 1913, 1; Auer, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, 1912, 364; Bd. 27, 1913, 1, 383.

dieses Symptom als der Ausdruck einer ganz schwachen Giftwirkung, bzw. einer noch nicht zur vollen Entfaltung gelangten Giftbildung angesprochen werden kann.

Liegen also bei den nicht tödlichen Fällen der Agaranaphylatoxinvergiftung quantitative bzw. qualitative Differenzen der Giftwirkung vor, so weisen auch die tödlichen zehn Fälle auf analoge Verhältnisse hin. Nur vier dieser Fälle (Nr. LXXVIII, LXXXIV, LXXXVI, XCII) zeigten partielle Lungenblähung und Lungenschwellung, sie waren bei Hubhöhe 5—6[1]) unseres Respirationsapparates künstlich noch nicht atembar[2]); die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergab partielles, nicht universelles Lungenemphysem (und Bronchospasmus), zumeist kombiniert mit starker Hyperämie und stellenweise starker, zellreicher Transsudation. Die übrigen sechs Fälle boten kleine, schlaffe Lungen dar, die schon bei Hubhöhe 2 künstlich geatmet werden konnten, und bei welchen mikroskopisch nur starke Hyperämie und manchmal auch hämorrhagisches Ödem nachgewiesen werden konnte. Bei allen zehn Fällen bestanden die typischen Veränderungen des Kreislaufes, der Atmung, der verzögerten Gerinnbarkeit des Blutes, der Veränderungen in der Muskulatur des Zwerchfells und des Herzens in gleicher Weise, die in den vorausgehenden Mitteilungen eingehend beschrieben wurden.

Es können also auch bei der akuten tödlichen »Agaranaphylatoxinvergiftung« gewisse Differenzen des Vergiftungsbildes vorkommen, die aber wahrscheinlich nur quantitativer, vielleicht aber auch qualitativer Natur in dem Sinne sein können, als unter wechselnden Bedingungen entweder verschieden große Giftmengen gebildet werden, oder aber je nach etwa wechselnden giftigen Abbauprodukten auch gewisse Verschiedenheiten der Giftwirkung oder andere Störungen der Giftbildung zustande kommen können. Ein prinzipieller Grund zur Abtrennung der »Agaranaphylatoxinvergiftung« von — je nach der Quelle des künstlich dargestellten Giftes (Bakterien, Eiweißpräzipitate) — anderen Anaphylatoxinvergiftungen liegt wahrscheinlich nicht vor, zumal auch bei diesen analoge Differenzen konstatiert werden können[3]).

Der Umstand, daß ein akut tödliches sogenanntes in vitro-Gift mit anaphylatoxischen Erscheinungen bei Meerschweinchen den Tod ohne Lungenblähung und Lungenschwellung bewirken kann, wird bei einer anderen Gelegenheit nochmals genauer berücksichtigt werden.

1) Vgl. Loewit, dieses Archiv Bd. 73, 1913, S. 5 f.

2) Stärkere Hubhöhen wurden nicht geprüft, um eine Störung des mikroskopischen Bildes zu vermeiden.

3) Vgl. Loewit, dieses Archiv Bd. 73, 1913, 1.

Hier sei nur betont, daß die Tiere zweifellos an Erstickung, aber ohne Bronchialmuskelkrampf und ohne Lungenemphysem zugrunde gehen können. Es gibt also bei Meerschweinchen, wofür bereits die Versuche mit dem sogenannten künstlichen »Bakterienanaphylatoxin« als Stütze dienen[1]), einen akuten anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Schock ohne Lungenschwellung.

II. Der chemische Nachweis von Eiweiß im Agar-Agar[2]).

Die gebräuchlichen Eiweißfällungsreaktionen versagten bei der Untersuchung der Bordetschen Agarlösung, was aber mit Rücksicht auf das trübe kolloide Medium nicht als ausschlaggebend angesehen werden konnte.

Die Biuretreaktion ergab in der verdünnten Agarlösung stets negatives Resultat, wodurch nur die Abwesenheit gewisser Eiweißkörper, bzw. ein unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion gelegener Anteil dieser Eiweißkörper erschlossen werden konnte. Der Ausfall der Biuretreaktion in der auf $^1/_{10}$ des Volumens eingeengten Bordetschen Agarlösung ($5\,^0/_0$ige Lösung) war ebenfalls ausnahmslos negativ.

Die qualitative Prüfung der Agarlösung[3]) auf N wurde nach der Methode von Lassaigne[4]) vorgenommen. Die Agarlösung wurde dabei stets zur Trockne eingedampft und der Rückstand in $^1/_{10}$ Volum der ursprünglichen Lösungsmenge aufgenommen; die Stickstoffreiheit der verwendeten Gefäße und sonstigen Utensilien wurde durch besondere Reinigungsmethoden gesichert.

Die Untersuchung des nativen Bordet-Agar nach Lassaigne ergab nun insofern wechselnde Resultate, als die Probe in einzelnen Fällen schwach aber deutlich positiv ausfiel, in anderen Fällen aber nur eine undeutliche schwach grüne Färbung zu erzielen war, die nicht als Ausdruck einer positiven Reaktion angesprochen werden konnte. Der Ausfall jeder Probe wurde mehrfach kontrolliert.

War auf diese Weise ein wahrscheinlich an der Empfindlichkeitsgrenze der Lassaigne-Probe stehender Nachweis von stickstoffhaltiger Substanz im Agar gewonnen, so konnte es sich dabei ebenso um eine anorganische, dialysable als um eine organische (kolloide),

1) Loewit, dieses Archiv Bd. 73, 1913, 29.

2) Bei diesem Teile der Untersuchung hatten wir uns wertvoller Ratschläge und werktätiger Mithilfe von Herrn Prof. Pregl zu erfreuen. Wir können nicht umhin, dem leider aus Innsbruck scheidenden Kollegen auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

3) Wir haben ausschließlich den käuflichen Stangen-Agar verwendet.

4) Vgl. Abderhaldens Handb. der biochemisch. Arbeitsmethoden Bd. I, 1910, 292.

adialysable Substanz handeln. Zur Aufklärung dieser Frage wurde die native Agarlösung zunächst der Dialyse gegen fließendes warmes (35 bis 40° C) Leitungswasser während 48 Std. unterworfen[1]).

Ein solcher Agar ergab nun nach der Dialyse stets negative Lassaigne-Probe, womit erwiesen war, daß im Agar dialysable, der Gruppe von Aminosäurederivaten und Aminosäuren selbst nicht angehörige, wahrscheinlich anorganische N-haltige Substanzen enthalten sind; ein weiterer Schluß aber auf die An- oder Abwesenheit adialysabler organischer (eiweißartiger) N-haltiger Substanzen im Agar ist durch dieses Resultat nicht möglich.

Die mit der Ninhydrinprobe[2]) am nativen und am dialysierten auf $^1/_{10}$ Volum eingeengten Agar unter allen von Abderhalden[3]) empfohlenen Kautelen angestellten Untersuchungen ergaben ebenfalls stets ein negatives Resultat, womit aber die Abwesenheit von Eiweiß im Agar nicht als erwiesen angesehen werden konnte. Denn es konnte der Gehalt an Eiweiß auch im eingeengten Agar unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der Ninhydrinprobe gelegen sein, oder es konnte der negative Ausfall der Probe durch eine besondere Art der Eiweißbindung im Agar veranlaßt werden, oder aber es konnte ein analoger die Ninhydrinreaktion nicht gebender Eiweißkörper im Agar vorliegen, wie er von Knopp-Kotake[4]) aus dem Milchsafte von Antiaris toxicaria dargestellt wurde. Es brachte also auch die Anwendung der so empfindlichen Ninhydrinprobe keine Entscheidung der Frage, ob im Agar ein Eiweißkörper enthalten ist.

Die Anwesenheit eines solchen war aber, ganz abgesehen von anderen, noch zu erwähnenden Gründen, auch deshalb wahrscheinlich geworden, weil Verdauungsversuche des Agars mit Trypsin ergaben, daß aus dem verdauten Agar bei der Dialyse im Außenwasser die

---

1) Die Dialyse wurde in den kleinen Dialysierhülsen Nr. 579 von Schleicher und Schüll nach Zusatz von etwas Chloroform vorgenommen. Diese Hülsen erwiesen sich für unsere Zwecke vollkommen ausreichend, da Kontrollproben in mehreren Fällen ergeben hatten, daß die Ninhydrinprobe in der auf $^1/_{10}$ Volumen eingeengten Außenflüssigkeit negativ, die Hülsen aber, wie die späteren Versuche zeigen, für die Ninhydrinreaktion gebenden Eiweißderivate durchlässig sind, und da für unsere Zwecke die Untersuchung des Hülseninhaltes, nach der Dialyse, nicht aber der dialysierten Außenflüssigkeit das Maßgebende war.

2) Vgl. Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden Bd. 6, 1912, 227.

3) Abderhalden und H. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 85, 1913, 143.

4) Knopp-Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 75, 1911, 488.

Ninhydrinreaktion gebenden Substanzen mit Sicherheit nachgewiesen werden können. Diese Versuche wurden mit so geringen Trypsinmengen (Trypsin. siccum, Grübler) durchgeführt, die an und für sich keine positive Ninhydrinprobe mehr geben. Diese Menge wurde mit 0,05 % bestimmt, während 0,075 % Trypsin (in H_2O) noch schwache aber deutliche Ninhydrinreaktion erkennen lassen.

Die mit der entsprechenden Trypsinmenge versetzte Agarlösung wurde mit einer 1 %igen Lösung von Na_2CO_3 auf schwach alkalische Reaktion gebracht, die in Zeitabständen von 8 bis 12 Std., manchmal noch früher, immer wieder erneuert werden mußte. Nach zwei- bis dreitägigem Aufenthalte bei 37° im Thermostaten nahm die alkalische Reaktion nicht mehr ab. Ein solcher Agar zeigte nun bei der Dialyse im Außenwasser stets deutliche positive Ninhydrinreaktion, aber negative Biuretprobe, womit erwiesen war, daß durch die Trypsinverdauung aus dem Agar Verbindungen mit dem Typus der Aminosäuren abgespalten werden, die nur Eiweißkörpern des Agars entstammen können.

Dieser Nachweis erhält noch eine weitere Stütze dadurch, daß auch durch Säurehydrolyse im Agar Substanzen mit Ninhydrinreaktion mit voller Sicherheit nachgewiesen werden konnten.

60 ccm nativer Bordet-Agar werden mit 15 ccm konz. H_2SO_4 durch 20 Std. am Wasserbad gekocht, hierauf mit Baryt ohne Überschuß an Baryt und an Schwefelsäure gefällt. Das Gesamtfiltrat (etwa 3 l) gibt keine Ninhydrinreaktion, gibt jedoch auf 50 ccm eingeengt bereits deutliche Ninhydrinreaktion. Wird der zum Trocknen eingedampfte kristallinische Rückstand in etwa 5 ccm Wasser gelöst, so erhält man damit sehr starke Ninhydrinreaktion. 2,5 ccm dieser Lösung mit 40 ccm Wasser verdünnt zeigen noch schwache aber deutliche Ninhydrinreaktion; eine nochmalige Verdünnung im Verhältnis 1:1 gibt negative Ninhydrinreaktion. Die erste Verdünnung (2,5 ccm des gelösten Rückstandes in 40 ccm H_2O) stellt also die Empfindlichkeitsgrenze in dem gegebenen Falle dar.

Der qualitative Nachweis von Eiweißsubstanzen im Agar ist also durch diese Versuche erbracht; die Frage aber, ob diese Eiweißsubstanzen auch tatsächlich die Quelle der Anaphylatoxinbildung im Bordetschen Versuch darstellen, ist damit noch keinesfalls gelöst; in diesem Punkte können wir uns den von Nathan[1]) aus seinen Stärkeversuchen gezogenen Schlußfolgerungen, soweit sie sich auf den »Stickstoffgehalt« der verwendeten Präparate beziehen, völlig anschließen. Den einen Punkt möchten wir aber besonders hervor-

1) a. a. O. S. 647.

heben, daß erst durch unsere Untersuchungen die Anwesenheit eines adialysabeln, auf Eiweißkörper zu beziehenden Stickstoffes im Agar erwiesen ist.

III. Agar-Agar als Antigen.

Wenn eingangs dieser Arbeit vom Eiweißnachweis im Agar mit biologischen Methoden die Rede war, so hatten wir dabei hauptsächlich die Prüfung der Frage im Auge, ob das Bordet-Agar auch zur Sensibilisierung von Meerschweinchen als anaphylaktogenes Antigen geeignet ist, und ob durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Bordet-Agar das Auftreten spezifischer, das Agareiweiß abbauender Antikörper nach der Dialysiermethode von Abderhalden[1]), ferner das Auftreten spezifischer Präzipitine, bzw. einer spezifischen Komplementablenkung nachgewiesen werden kann. Ergaben diese Versuche oder nur einzelne derselben ein positives Resultat, so war damit bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Bedeutung der Eiweißkörper als Antigene[2]) immerhin ein Anhaltspunkt über die Wirkung des Agars als Antigen gewonnen. Mehr allerdings nicht, denn ein sicherer Schluß, daß das Eiweiß des Agars als das Antigen, speziell als das sensibilisierende Antigen und als die Quelle der Giftbildung wirkt, war auch durch solche Versuche nicht gegeben.

Bei der Prüfung des Bordet-Agars als anaphylaktogenes Antigen gingen wir in der üblichen Weise vor, indem wir zunächst in einer Reihe je sieben Meerschweinchen mit nativem Bordet-Agar (Prot.-Nr. LXXVIII, XCIV, CVI, CVII, CVIII, CXXI, CXXII), und in einer andere Reihe je sechs Meerschweinchen (Prot.-Nr. XCV, CIII, CIV, CV, CXXIII, CXXIV) mit trypsinverdautem Agar[3]) durch dreimalige subkutane Vorbehandlung von 2,5 ccm des betreffenden Agars sensibilisierten und nach 10—14 Tagen die intravenöse Reinjektion des gleichen zur Vorbehandlung verwendeten Agars am Kymographion prüften. Die Resultate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

---

1) Abderhalden, a. a. O. Bd. 6, 1912, 226.

2) Vgl. E. P. Pick, Biochemie der Antigene, Jena 1912, S. 1 ff.

3) Die Trypsinverdauung wurde in der Weise für den vorliegenden Zweck durchgeführt, daß zu 100 Teilen schwach alkalischem Bordet-Agar 0,13 g Trypsin. sicc. Grübler zugesetzt wurde. Nach zwei bis drei Tagen im Thermostaten unter ständiger Kontrolle der alkalischen Reaktion wurde im Dampftopf nochmals sterilisiert und heiß filtriert. Dieser verdaute Agar wurde im nichtdialysierten Zustande verwendet. Ein solcher Agar gibt schwach positive Lassaigne- und (auf $1/_{10}$ Volumen eingeengt) starke Ninhydrinprobe. Nach der Dialyse gibt ein solcher Agar negative Lassaigne- und ganz schwach positive Ninhydrinprobe (Trypsingehalt!).

Tabelle I.

Nativer Bordet-Agar			Trypsinverdauter Bordet-Agar		
Meerschw. Nr., Gewicht, vorbehandelt, subkutan	Reinjektion intravenös	Erfolg	Meerschw. Nr., Gewicht, vorbehandelt, subkutan	Reinjektion intravenös	Erfolg
Nr. LXXVIII, 290 g. 13. V. — 19. V. 13	29. V. 13: 4 ccm Bordet-Agar, Verdünnung 2:3	Typischer, akuter tödlicher Schock binnen 3 Minuten	—	—	—
Nr. XCIV, 350 g. 6. VI. — 12. VI. 13	23. VI. 13: 4,5 ccm trypsinverdauter Bordet-Agar 2:3, gekreuzte Injektion	Nur vorübergeh. Blutdrucksenkung. Erholung. Tier anderweitig verwendet	Nr. XCV, 360 g. 6. VI. — 12. VI. 13	24. VI. 13: 4 ccm nativer Bordet-Agar 2:3, gekreuzte Injektion	Kein Erfolg; Atmung u. Kreislauf ohne wesentl. Veränderung. Tier anderweitig verwendet
Nr. CVI, 345 g. 22. VI. — 29. VI. 13	9. VII. 13: 4 ccm nativer Bordet-Agar 2:3	Vorübergehende Blutdrucksteigerung und Atemstillstand. Erholung. Tier anderweitig verwendet.	Nr. CIII, 342 g. 22. VI. — 29. VI. 13	10. VII. 13: 4 ccm verdaut. Bordet-Agar 2:3	Vorübergehende Blutdrucksenkung, Atmg. unverändert. Erholung. Tier anderweitig verwendet
Nr. CVII, 360 g. 22. VI. — 29. VI. 13	12. VII. 13: 4 ccm nativer Bordet-Agar	Wie Nr. CVI	Nr. CIV, 305 g. 22. VI. — 29. VI. 13	9. VII. 13: 4,5 ccm verdaut. Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CIII
Nr. CVIII, 350 g. 22. VI. — 29. VI. 13	12. VII. 13: 4 ccm nativer Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CVI	Nr. CV, 320 g. 22. VI. — 29. VI. 13	11. VII. 13: 4 ccm verdaut. Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CIII
Nr. CXXII, 440 g. 14. VII. — 20. VII. 13	30. VII. 13: 4,5 ccm nativer Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CVI	Nr. CXXIII, 425 g. 14. VII. — 20. VII. 13	6. VIII. 13: 4,5 ccm verdaut. Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CIII
Nr. CXXI, 480 g. 14. VII. — 20. VII. 13	5. VIII. 13: 4,5 ccm nativer Bordet-Agar 2:3	Typischer, akuter tödlicher Schock binnen 4–5 Minuten	Nr. CXXIV, 480 g. 14. VII. — 20. VII. 13	31. VII. 13: 4,5 ccm verdaut. Bordet-Agar 2:3	Wie Nr. CIII

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß der native Bordet-Agar bei Meerschweinchen tatsächlich als ein anaphylaktogenes Antigen angesprochen werden kann, was beim trypsinverdauten Bordet-Agar unter sonst gleichen Verhältnissen nicht der Fall ist.

Unter den sieben mit nativem Bordet-Agar angestellten Ver-

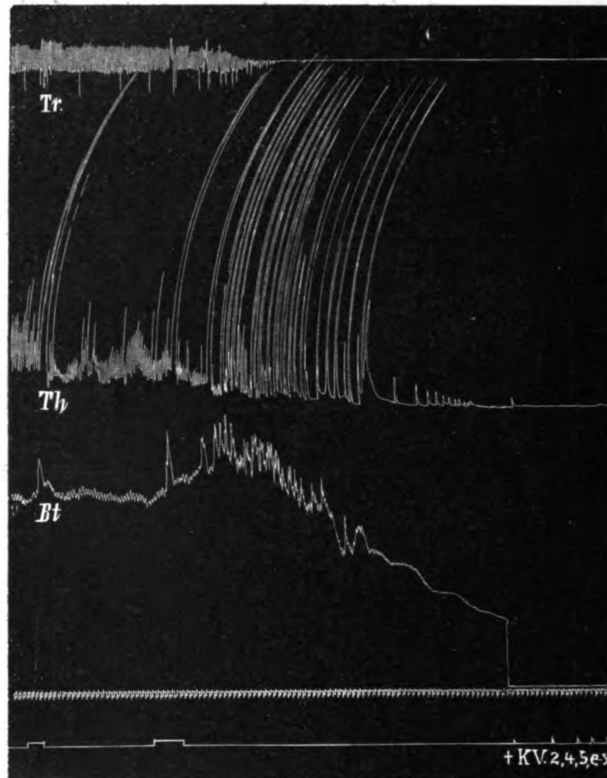


Fig. 2. 29. V. 1913. Mw. LXXVIII, 290 g. Sensibilisiert mit nativem Bordet-Agar; Reinjektion mit dem gleichen Agar. Reinjektionsdosis zweimal je 2 ccm verdünnter Agar 2 : 3.

suchen trat zweimal (Nr. LXXVIII, CXXI) nach der Reinjektion akuter tödlicher Schock auf, der im Verhalten des Blutdruckes, der Atmung, der Krämpfe, in der Beschaffenheit des Blutes, der Lungen, des Herzens und des Zwerchfelles alle Charaktere des akuten tödlichen anaphylaktischen Schockes darbot (vgl. Fig. 2). In vier ganz gleichartig durchgeführten Versuchen (Nr. CVI, CVII, CVIII, CXXII) war nur eine mehr oder minder deutliche Blutdrucksteigerung, sowie ein meist ganz

kurzer Atemstillstand vorhanden (vgl. Fig. 3)[1]). Auch diese Fälle weisen auf eine wenn auch nur schwache und vorübergehende ana-



Fig. 3. 9. VII. 1913. Mw. CVI, 345 g. Sensibilisiert mit nativem Bordet-Agar; Reinjektion mit dem gleichen Agar. Reinjektionsdosis 4,5 ccm verdünnter Agar 2 : 3.



Fig. 4. 10. VII. 1913. Mw. CIII, 350 g. Sensibilisiert mit trypsinverdautem Agar; Reinjektion mit dem gleichen Agar. Reinjektionsdosis 4 ccm, verdünnt 2 : 3.

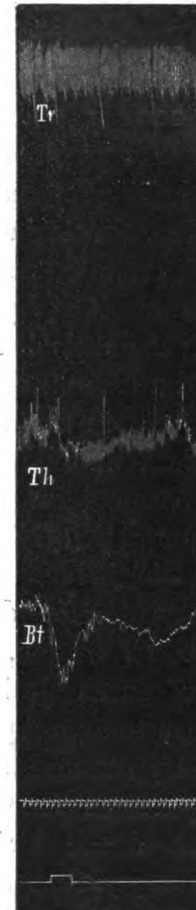


Fig. 5. 31. VII. 1913. Mw. CXXIV, 480 g. Sensibilisiert mit trypsinverdautem Agar; Reinjektion mit dem gleichen Agar. Reinjektionsdosis 4,5 ccm, verdünnt 2 : 3.

phylaktogene Antigenwirkung des Bordet-Agars hin, die höchstwahrscheinlich mit der schwachen Konzentration des Bordet-Agars, vielleicht aber auch mit ungünstigen Resorptionsverhältnissen des auch

1) Der Blutdruck wurde in Figur 3 nicht verzeichnet; die Veränderungen der Atmung treten in der Tr(Tracheal-)Kurve besonders deutlich hervor. Unter den vier Fällen zeigt Figur 3 den längsten Atemstillstand.

bei Körpertemperatur immer noch deutlich gallertigen Bordet-Agars in Zusammenhang steht. Ob ein stärker konzentrierter Agar für die Sensibilisierung von Meerschweinchen bessere Dienste leistet, muß durch gesonderte Versuche entschieden werden.

Es ist nun gewiß von großem Interesse, daß der trypsinverdaute Bordet-Agar, der in der Fähigkeit seiner Gelatinierung und auch in seiner sonstigen Beschaffenheit keine merkbaren Unterschiede gegenüber dem nativen Agar darbot, unter den gegebenen Versuchsbedingungen als anaphylaktogenes Antigen völlig versagte. In keinem der sechs, bzw. fünf Versuche (rechte Hälfte der Tabelle I) trat tödlicher Schock, ja nicht einmal eine vorübergehende als anaphylaktische oder anaphylaktoide Vergiftungserscheinung zu deutende Reaktion ein. Denn die vorübergehende, in der Tabelle erwähnte, mehr oder minder ausgebildete Blutdrucksenkung (Fig. 4 u. 5) kann nicht als eine solche aufgefaßt werden, sie dürfte vielmehr höchstwahrscheinlich auf die Anwesenheit geringer Mengen depressorischer, hitzebeständiger Verdauungsprodukte (pepton- und albumosenartige Körper) im injizierten trypsinverdauten Agar zurückzuführen sein.

Die beiden Versuche Nr. XCIV und XCV (in der linken und rechten Hälfte der Tabelle I als »gekreuzte Injektionen« bezeichnet), zeigen, daß bei einem mit nativem Agar sensibilisierten Agar durch Reinjektion von trypsinverdautem Agar (Nr. XCIV) ebensowenig anaphylaktische Vergiftungserscheinungen wie bei einem mit trypsinverdautem Agar sensibilisierten und mit nativem Agar reinjizierten Meerschweinchen (Nr. XCV) ausgelöst werden können. Auch diese beiden Versuche stützen die Auffassung, daß das trypsinverdaute Agar als anaphylaktogenes Antigen bei der gewählten Versuchsanordnung wirkungslos ist.

Dieses Resultat könnte nun leicht zu der Schlußfolgerung führen, daß das Eiweiß des Agars das anaphylaktogene Antigen darstellt, nach dessen allmählicher Aufspaltung durch Trypsin die antigenen Eigenschaften des Eiweißes und daher auch des Agars verschwinden[1]. Aber eine solche Schlußfolgerung wäre durchaus nicht zwingend, da auch nach der Trypsinverdauung immer noch unaufgeschlossene Eiweißreste im Agar enthalten sein können, die sich unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der angewandten chemischen und biologischen Methode befinden und sich deshalb diesem Nachweis entziehen, die aber möglicherweise noch durch eine empfindlichere biologische Methode nachgewiesen werden könnten.

---

1) Vgl. die Zusammenstellung bei E. P. Pick a. a. O. S. 29 f.

Auf Grundlage dieser Vermutung wurde in drei Versuchen (Nr. CX, CXV, CXXV) ein derartiger trypsinverdauter und lange dialysierter Bordet-Agar, der also negative Lassaigne- und nur ganz schwach rötliche, möglicherweise durch seinen Trypsingehalt bedingte Ninhydrinprobe ergab, und der sich für die Sensibilisierung von Meerschweinchen ungenügend erwiesen hatte, zur Giftabspaltung in vitro

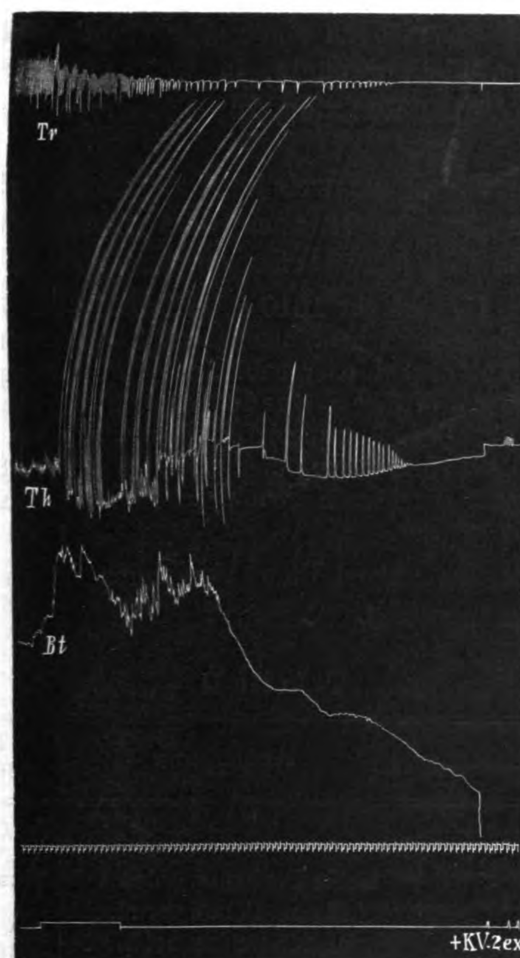


Fig. 6. 26. VI. 1913. Mw. CX, 370 g. Anaphylatoxinwirkung aus trypsinverdautem und dialysiertem Bordet-Agar. Injektionsdosis 4,5 ccm. Mw.-Serum.

mit Meerschweinchenserum in der üblichen Weise verwendet, und in allen drei Fällen trat ein typischer, akuter tödlicher Schock ein, der alle bereits früher erwähnten Merkmale eines akuten tödlichen anaphylaktischen Schockes darbot. Fig. 6 zeigt den charakteristischen Ablauf der Störungen im Kreislauf, in der Atmung und der Krämpfe bei einem solchen Versuche.

Ein sicherer Beweis dafür, daß die »Anaphylatoxinbildung« bei den gewählten Bedingungen unter Vermittlung der im Agar noch enthaltenen Eiweißreste zustande gekommen ist, wird aber auch durch diese Versuche nicht geliefert. Immerhin dürfte durch derartige Versuche ein Weg eingeschlagen sein, auf welchem vielleicht eine Entscheidung der Frage möglich wird. Es muß aber jedenfalls auffallen, daß ein trypsinverdauter dialysierter Agar, der zur Sensibilisierung von Meerschweinchen, also zu einer sehr empfindlichen vitalen biologischen Reaktion nicht genügte, in weit geringeren Mengen für eine andere biologische Reaktion, die Giftabspaltung in vitro, noch ausreichte.

Was nun den Eiweißnachweis im Agar mittelst eines spezifischen eiweißabbauenden Antikörpers nach dem Dialysierverfahren anbelangt, so wurde in folgender Weise vorgegangen:

Ein Kaninchen II, Gewicht 1810 g, erhielt in der Zeit vom 14. Juli bis 6. August 1913 in Zwischenräumen von 3—4 Tagen je 9—22 ccm Bordet-Agar intraperitoneal oder subkutan und vertrug die acht Injektionen mit im ganzen 77,5 ccm Bordet-Agar (37,5 ccm intraperitoneal, 49 ccm subkutan) ohne jede Störung. Das Tier wurde am 12. August 1913 bei einem Gewicht von 1580 g entblutet und sein aktives Serum als »Agarimmunserum« in ganz frischem Zustande schon am nächsten Tage gegenüber Bordet-Agar geprüft.

Das Resultat des angestellten Versuches ist in der folgenden Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Verwendete Mischung	Anmerkung	Erfolg der Ninhydrinprobe
1,4 ccm akt. Agarimmunserum vom Kaninchen II + 5 ccm nativer Bordet-Agar	Beide Proben werden mit je 1 ccm Toluol vermischt und 24 Stunden bei 37° in geprüften »Schwangerschaftshülsen« dialysiert; Menge des Außenwassers je 25 ccm	Dunkelviolett
Kontrolle: 1,4 ccm akt. Agarimmunserum vom Kaninchen II + 5 ccm physiol. Kochsalzlösung		Hellviolett

Da nun der Agar allein bei der Dialyse keine die Ninhydrinprobe gebenden Substanzen hindurchtreten läßt, so geht aus dem obigen Versuche zunächst hervor, daß schon das Agarimmunserum allein dialysable, eine ganz schwache Ninhydrinreaktion (aber keine

Biuretreaktion) gebenden Eiweißderivate, diese also nur in sehr geringer Menge enthält[1]).

Die Differenz der Ninhydrinprobe in der Kontrolle und in der verwendeten Mischung von Agarimmunserum + nativer Bordet-Agar war zugunsten der letzteren eine so hochgradige, daß durch dieselbe die Entstehung bedeutenderer Mengen von positive Ninhydrinreaktion (aber keine Biuretprobe) gebenden Eiweißderivaten in dieser Mischung und damit gleichzeitig die Anwesenheit eines eiweißabbauenden Antikörpers im Agarimmunserum und des dazu passenden Eiweißkörpers im Agar erwiesen erscheint. Der Abderhaldensche Dialysierversuch bestätigt also das bereits durch die Trypsinverdauung des Agars erhaltene Resultat über die Anwesenheit von Eiweiß im Agar.

Dagegen verlief der Präzipitierungsversuch zwischen dem obigen inaktivierten (½ Stunde auf 58° C erwärmten) Antiagarserum und dem nativen Bordet-Agar in den gewählten Mengenverhältnissen vollkommen negativ, wie aus der Tabelle III ersichtlich ist.

Tabelle III.

Inaktives Antiagarserum vom Kan. II ccm	Nativer Bordet-Agar ccm	Präzipitation nach 16 Stunden bei 37° C	Kontrolle: Inaktives Normalkaninchenserum ccm	Kontrolle: Bordet-Agar nativ ccm	Präzipitation nach 16 Stunden bei 37° C
0,5	0,5	0	0,5	0,5	0
0,5	0,25 } aufgefüllt mit NaCl auf 1 ccm	0	0,5	0,25 } aufgefüllt mit NaCl auf 1 ccm	0
0,5	0,1	0	0,5	0,1	0
0,5	0,05	0	0,5	0,05	0
0,5	0,025	0	0,5	0,025	0

Ob dieses negative Resultat des Präzipitierungsversuches durch die verwendeten Mengenverhältnisse oder durch die verwendeten Medien selbst bedingt wird, wurde nicht weiter geprüft.

Der Versuch des Eiweißnachweises im Agar mittelst des Komplementbindungsverfahrens hat zu besonderen mit dem hier behandelten Gegenstande nicht in direkter Beziehung stehenden Resultaten ge-

1) Ob dieses Verhalten nur dem verwendeten Immunserum, oder, woran man wohl denken kann, dem Normalkaninchenserum überhaupt zukommt, wird erst durch weitere Versuche zu prüfen sein.

führt, über welche der eine von uns (B.) in einer gesonderten Arbeit berichten wird.

Zusammenfassung.

1. Der Bordetsche Versuch zur Gewinnung eines akut tödlich wirkenden »Anaphylatoxins« aus Agar gelingt nahezu in allen Fällen. Bei zu kurz dauernder Einwirkung von Meerschweinchenserum und Agar aufeinander treten vorübergehende Giftwirkungen ein; die primäre Blutdrucksteigerung ist auch noch bei ganz kurz dauernder Vereinigung von Agar und Meerschweinchenserum nachweisbar und kann daher als Ausdruck einer ganz schwachen Giftwirkung bzw. einer qualitativ noch nicht zur vollen Entfaltung gelangten Giftbildung angesprochen werden. Auf ähnliche quantitative bzw. qualitative Verhältnisse der Giftwirkung oder Giftbildung dürfte auch das Fehlen der Lungenblähung in einzelnen akut tödlichen »Anaphylatoxinvergiftungen« zurückzuführen sein.

2. Der qualitative Nachweis von Eiweiß gelingt am nativen Bordet-Agar nur in unsicherer Weise. Dagegen kann die Anwesenheit von Eiweiß in dem durch Schwefelsäurehydrolyse aufgeschlossenen Bordet-Agar mit voller Sicherheit erbracht werden.

3. Auch durch Dialyse des trypsinverdauten nativen Bordet-Agars gelingt es, im Dialysate Eiweißderivate durch die Ninhydrinreaktion nachzuweisen.

4. Es gelingt durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit nativem Bordet-Agar und nachträgliche Reinjektion derselben einen akuten tödlichen bzw. vorübergehenden anaphylaktischen Schock auszulösen. Der native Bordet-Agar wirkt also als anaphylaktogenes Antigen, was für den trypsinverdauten Bordet-Agar nicht der Fall ist.

5. Dagegen erweist sich ein trypsinverdauter und dialysierter Bordet-Agar zur Anaphylatoxinbildung in vitro noch geeignet.

6. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Bordet-Agar gelingt es, ein »Agarantiserum« zu erhalten, dessen eiweißabbauende Wirkung für Bordet-Agar nachgewiesen werden kann; dagegen gelingt es durch dieses Antiserum nicht, eine Präzipitinwirkung im Bordet-Agar zu erzielen.

7. Die ausgeführten Versuche erbringen sichere Beweise für die Anwesenheit von Eiweiß im Bordet-Agar, dagegen erscheint es damit noch nicht streng erwiesen, daß dieses Eiweiß die Quelle der Giftbildung im Bordetschen Versuche darstellt.

XII.

Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Niere und Nebenniere.

Von

Dr. S. **Voegelmann** (Moskau).

(Mit 6 Kurven und 2 Abbildungen.)

Eine Reihe von Autoren haben sich mit der Frage beschäftigt, in welcher Beziehung das chromaffine System zu den anderen Organen des menschlichen Körpers steht.

Es besteht eine ausgedehnte Literatur über diese Frage, auf die näher einzugehen zu weit führen würde. Es sei deshalb auf die, diesen Punkt betreffende Darstellung von Ehrmann in der Berl. Klin. Woch. 1909 Nr. 41 verwiesen, in der in übersichtlicher Form die ganze Literatur der letzten Jahre zusammenfassend dargestellt ist.

Die nach diesem Zeitpunkt erschienenen Arbeiten sind nicht zahlreich und sind weiter unten an den betreffenden Stellen von uns zitiert.

Auf diese Arbeiten soll hier insoweit eingegangen werden, als sie in direkter Beziehung zu unserem Thema stehen.

Eines der wichtigsten und interessantesten Ergebnisse dieser Arbeiten ist unter anderen, daß eine Beziehung besteht zwischen Nierenaffektion und gesteigerter Nebennierenfunktion. Man kam auf den Gedanken, eine solche Beziehung zu suchen, durch die Erscheinungen der Blutdrucksteigerung und der Arteriosklerose, die sich vorwiegend im Gefolge der chronischen Schrumpfniere finden, da bekanntlich auch das Adrenalin solche hervorzurufen imstande ist. Dann haben 1907 Schur und Wiesel (5) die Beobachtung mitgeteilt, daß im Serum von Nephritikern sich mitunter ein gesteigerter Adrenalingehalt nachweisen läßt. Gleichzeitig haben sie experimentell festgestellt, daß nach doppelseitiger Nierenexstirpation Adrenalin im Serum des Kaninchens auftritt.

Diese zum Teil klinischen, zum Teil experimentellen Befunde wurden von Eichler, Pal (1), Goldzieher und Molnar (2), Kaufmann, Maciag (3), Jonescu (4) bestätigt.

Auch Novicky (6) fand nach Exstirpation einer Niere Auftreten des Adrenalins im Blute und gleichzeitig Verschwinden der chromaffinen Substanzen aus der Nebenniere.

Reicher (7) konnte auch eine Adrenalin-Steigerung im Blute bei künstlich durch Erkältung hervorgerufener Nephritis feststellen.

Diese Befunde sind in der Folge nicht unwidersprochen geblieben. So haben Bittorf, Schminke, Fränkel (8), Landau, Scholz (9) und andere in vielen Fällen von chronischer Nephritis keinen gesteigerten Adrenalingehalt im Blute gefunden. In einigen Fällen von Nephritis war sogar der Adrenalingehalt geringer als bei gesunden Individuen (Fränkel 8).

Das prinzipielle Interesse der Frage von der Beziehung zwischen Niere und Nebenniere einerseits und die mangelhafte Übereinstimmung obiger Resultate andererseits veranlaßten mich, das Blut von Tieren zu untersuchen, bei denen auf verschiedenem Wege eine Nierenreizung experimentell hervorgerufen war. Ich erfreute mich hierbei der liebenswürdigen Unterstützung von Herrn Prof. Dr. J. Wohlgemuth, welchem ich hier meinen verbindlichsten Dank ausdrücke.

Da Schur und Wiesel berichtet haben, daß bei der Narkose das Adrenalin von den Nebennieren in den Blutstrom einfließt, habe ich bei allen Versuchen, die eine Operation erforderten, ohne Narkose gearbeitet.

Ferner wurde der Harn der Versuchstiere jedesmal vor Beginn des Versuches auf Eiweiß geprüft und nur solche Tiere für das Experiment verwandt, welche keinen pathologischen Harnbefund zeigten.

Was die Methode zur quantitativen Bestimmung des Adrenalins anbetrifft, so habe ich von den Methoden, welche uns aus der Literatur bekannt sind[1]), für Feststellung des Adrenalingehaltes im Blute die biologische Durchströmungsmethode angewandt, welche Pick (16), Biedl (18) an Warmblütern und Läwen (14) und Trendelenburg (15) an Fröschen ausgeübt haben, weil diese Methode an Genauigkeit und Empfindlichkeit den Vorzug vor anderen hat. (Vgl. Biedl (11), Innere Sekretion. Berlin-Wien 1913, 1. Teil, Seite 437.)

In den meisten Fällen begnügte ich mich, da wir an einem und demselben Tiere eine große Reihe von Versuchen anstellen mußten, mit dieser einen Methode, um mit möglichst wenig Serum auszukommen. In anderen Fällen, in denen ich über größere Mengen von Serum verfügte,

---

1) Comessati (10), Magnus-Kehrer, Allers, Zanfrognini (12), Ehrmann (13), Läwen (14), Trendelenburg (15) u. a.

zog ich jedesmal zur Kontrolle die sehr bequeme und leicht auszuführende Ehrmannsche Pupillenreaktion herbei, die sich uns durchaus bewährt hat.

Versuchsanordnung.

Für die Ermittelung des Adrenalins im Blut verwandten wir ausschließlich Frösche (Rana esculenta). Nach Enthauptung der Frösche und Zerstörung des Rückenmarkes wurden dieselben auf eine Korkplatte befestigt, dann die Vena abdominalis mit der Bauchwand nach unten umgeschlagen und zwischen den beiden Schenkeln des Frosches auf einen Kork befestigt. Dann wurden die Vena vesicalis, Venae renales advehentes und der Mastdarm mit der Blase abgebunden. Die Bauch- und Brusteingeweide wurden vorsichtig entfernt und in die Aorta eine feine Kanüle eingeführt und eingebunden. Eine andere Kanüle wurde in die Vena abdominalis eingeführt. (S. Fig. 1.)

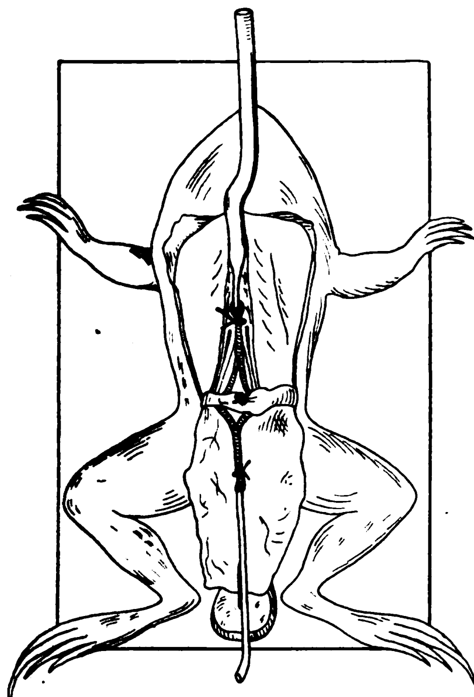


Fig. 1.

Die in der Aorta sich befindende Kanüle wurde mit einer Mariottschen Flasche, welche Ringersche Flüssigkeit enthielt, mittelst eines Schlauches verbunden. Das Niveau der Ringerschen Flüssigkeit überragte die Korkplatte, auf welcher die Frösche fixiert waren, etwa um 25 cm. Auf diese Weise konnte die Ringerlösung in die Aorta und in das ganze Gefäßsystem des Frosches einfließen und wieder aus der Vena abdominalis austreten.

Die hier austretenden Tropfen fielen auf einen mit einem Deckgläschen armierten Hebel und dieser wiederum war mittelst eines Schlauches mit

einer Marreyschen Trommel verbunden, die mit einer zweiten Marreyschen Kapsel in Verbindung stand und so jeden fallenden Tropfen auf ein Kymographion markierte.

Um das Niveau der Ringerschen Flüssigkeit in der Flasche auf gleicher Höhe zu erhalten, damit der Druck der durchströmenden Lösung nicht geändert wurde, war die Mariottsche Flasche mit einem Scheidetrichter armiert, aus dem die Ringersche Flüssigkeit in sie in demselben Maße hineintropfte, als sie aus der Abdominalvene ausströmte.

Da diese Versuchsanordnung von der von Trendelenburg beschriebenen etwas abweicht, sei sie hier in nachfolgender Abbildung wiedergegeben. (S. Fig. 2.)

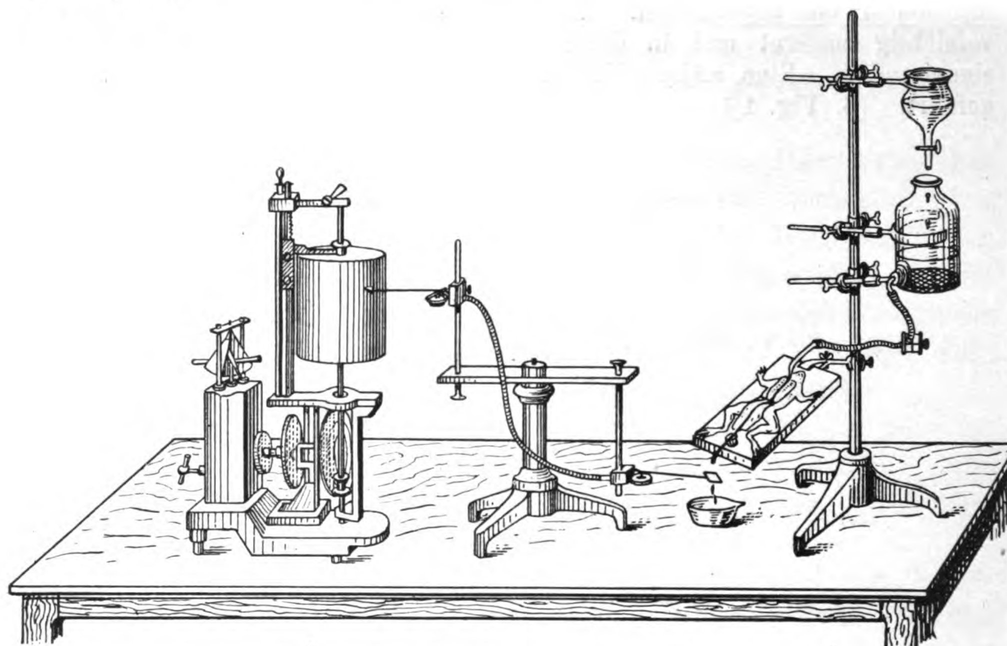


Fig. 2.

Bemerkt sei, daß die Zeitschreibung in der Zeichnung fortgelassen wurde, um die Übersicht in der Versuchsanordnung nicht zu stören.

Das Serum, welches auf Adrenalin geprüft werden sollte, wurde in bestimmtem Mengenverhältnis mit Ringerscher Flüssigkeit verdünnt und dann in den Schlauch, welcher zu der in die Aorta eingebundenen Kanüle führte, mit einer Pravazspritze eingespritzt und zwar tropfenweise, um den Druck der durchströmenden Ringerschen Flüssigkeit auf das Gefäßsystem nicht zu vergrößern. Das Einspritzen von 1 ccm Flüssigkeit dauerte immer ungefähr 15 Sek.

Ich hatte zuerst eine Reihe von Kontrollversuchen mit käuflichem Suprarenin (Höchster Farbwerke) angestellt, um mich von der Güte der von Läwen und Trendelenburg beschriebenen Adrenalinprüfungsmethode zu überzeugen.

In einigen Fällen habe ich das Froschpräparat 2 Tage hintereinander benutzt, indem ich es in der Zwischenzeit, in mit Ringerscher Flüssigkeit getränkte Tücher verpackt, im Eisschrank hielt. Meist erwies sich das Präparat am zweiten Tage noch zum Versuch brauchbar, später haben wir stets mit frischen Präparaten gearbeitet.

Was die Gewinnung des Serums anbetrifft, so wurde das Blut aus der Ohrvene des Tieres entnommen, dann zur spontanen Gerinnung im Brutschrank stehen gelassen und dann zentrifugiert.

Zu den Versuchen 1—10 habe ich Kaninchen von ungefähr derselben Größe mit einem Durchschnittsgewicht von 1500 g verwandt.

Zu den Versuchen aber mit Abbindung der Ureteren, die eine besondere Anforderung an die Widerstandsfähigkeit des Tieres stellten, wählte ich stärkere Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 2500 bis 3000 g.

Nunmehr gehe ich zur Mitteilung der einzelnen Versuche über.

A. Versuche mit chemischer Reizung der Nieren.

I. Urannitratversuche.

Versuch 1.

Kaninchen 1300 g. Zur Orientierung wurden dem normalen Tiere ungefähr 5 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen und zur spontanen Gerinnung in den Brutschrank gestellt.

Danach wird das abgesetzte Serum zentrifugiert und auf seinen Adrenalingehalt am Froschpräparat in der Weise geprüft, daß zunächst die 1000fache Verdünnung, die 100fache, dann das native unverdünnte Serum in den Kreislauf mittelst Pravazscher Spritze gebracht wird.

Das Resultat des Versuches ergibt sich aus folgender Tabelle.

Tabelle 1.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 20′		20
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	20
11h 03′		20
11h 40′		20
11h 41′	1 ccm Serum (1:100) . . .	20
11h 43′		20
11h 50′		20
12h 30′	1 ccm unverdünnt. Serum	20
12h 32′		20
12h 40′		20

Wir sehen aus dieser Tabelle, daß das Serum des normalen Kaninchens keine Spur von Adrenalin enthält, denn selbst bei Einspritzung des unverdünnten Serums ändert sich die Zahl der ausfließenden Tropfen nicht.

Nach diesem orientierenden Vorversuche wird dem Tiere 1 ccm einer 1 % igen Urannitratlösung subkutan injiziert.

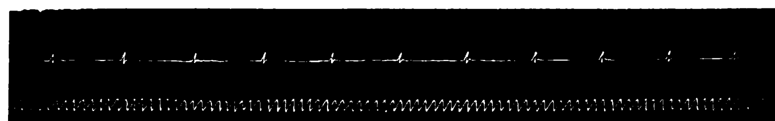
3 Stunden nach erfolgter Injektion wird dem Tiere wiederum Blut aus der Ohrvene entnommen und in der gleichen Weise, wie vorhin am Froschpräparate, auf den Adrenalingehalt untersucht.

Das Resultat dieser Untersuchung ist in folgender Tabelle zusammengestellt.

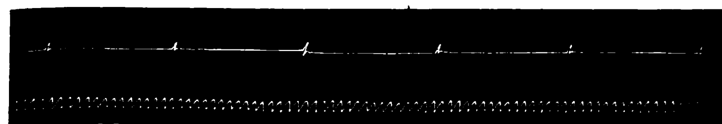
Tabelle 2.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 10′		18
11h 11′	1 ccm Serum (1:1000) . .	18
11h 13′		18
11h 20′		18
12h 00′		18
12h 01′	1 ccm Serum (1:500). . .	18
12h 13′		18
12h 20′		18
1h 00′		18
1h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	18
1h 03′		8

Wir sehen hieraus, daß, wie beim normalen Tier, das auf das 1000fache verdünnte Serum wirkungslos ist, daß dagegen die 100-fache Verdünnung des Serums bereits eine deutliche Verengerung der Froschgefäße hervorruft; denn während normaliter 18 Tropfen pro Minute aus der Kanüle ausfließen, verringert sich die Tropfenzahl unter dem Einfluß des injizierten Serums (1 : 100) auf 8 Tropfen. Dementsprechend ist auch die Distanz der markierten Tropfen in Kurve II eine weit größere als in Kurve I (normales Blut).



Kurve I.

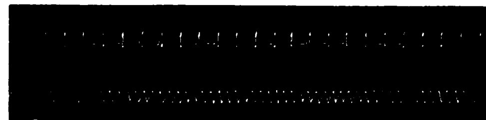


Kurve II.

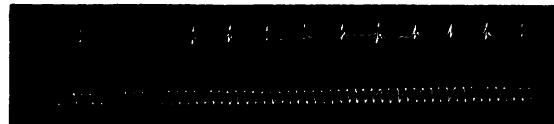
24 Stunden nach der Uraninjektion wird dem Kaninchen abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und in der üblichen Weise auf seinen Adrenalingehalt untersucht. (S. Tabelle 3 und Kurve 3 u. 4.)

Tabelle 3.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
2h 00′		39
2h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	39
2h 03′		39
2h 10′		39
2h 50′		39
2h 51′	1 ccm Serum (1:500). . .	39
2h 53′		39
3h 00′		39
3h 30′		39
3h 31′	1 ccm Serum (1:100). . .	39
3h 33′		39
3h 40′		39
4h 20′		39
4h 21′	1 ccm unverdünnt. Serum	39
4h 23′		20



Kurve III.



Kurve IV.

Hier ist der Adrenalingehalt des Serums ein weit geringerer als in dem 3 Stunden nach der Injektion entnommenen Blute; denn, während in diesem schon die 100fache Verdünnung eine starke Kontraktion der Froschgefäße bewirkt, ist die Wirkung des 24 Stunden nach der Injektion entnommenen Blutes eine so schwache, daß erst das native Serum die Tropfenzahl herabsetzt.

Die Untersuchung des Harns dieses Tieres ergab sehr viel Eiweiß.

36 Stunden nach der ersten Injektion starb das Tier. Eine weitere Untersuchung des Blutes konnte daher nicht vorgenommen werden.

Versuch 2.

Zur Orientierung wurde ein Vorversuch mit dem Serum eines gesunden Tieres[1]) angestellt.

Tabelle 4.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 20′		32
11h 21′	1 ccm Serum (1:1000) . .	32
11h 23′		32
11h 30′		32
12h 30′		32
12h 31′	1 ccm Serum (1:100). . .	32
12h 33′		32
12h 40′		32
1h 30′		32
1h 31′	1 ccm unverdünnt. Serum	32
1h 33′		32
1h 40′		32

Aus dieser Tabelle sehen wir, daß auch das Kaninchen des Versuches Nr. 2 im normalen Zustande im Serum keine nachweisbaren Adrenalinmengen enthält.

Hiernach wurde dem Tier, wie bei Versuch Nr. 1, 1 ccm 1%ige Urannitratlösung subkutan injiziert und nach der Injektion Blut aus der Ohrvene entnommen.

Das Serum wurde in üblicher Weise auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Das Resultat ist aus folgender Tabelle und aus Kurve V und VI ersichtlich.

Tabelle 5.

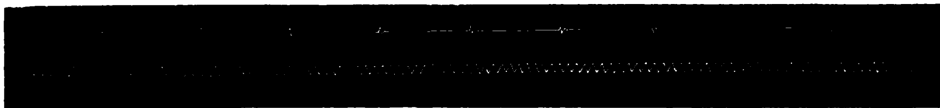
Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
1h 00′		20
1h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	20
1h 03′		20
1h 10′		20
2h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	20
2h 03′		9

1) Da es mir in erster Linie darauf ankam, nur annähernd quantitativ die nach der Vergiftung auftretenden Adrenalinmengen im Blut zu bestimmen, so habe ich mich stets damit begnügt, außer dem unverdünnten Serum, die 100 und 1000fache Verdünnung auf seinen Adrenalingehalt zu untersuchen.

Wir sehen hieraus, daß schon wenige Minuten nach erfolgter Injektion eine deutliche Adrenalinvermehrung im Blute zu konstatieren ist, denn schon 100fache Verdünnung des Serums ist imstande eine deutliche Verengerung des Froschgefäßsystems hervorzurufen.



Kurve V.



Kurve VI.

24 Stunden danach wird abermals dem Tiere Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt geprüft.

Tabelle 6.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
$11^h 30'$		19
$11^h 31'$	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	19
$11^h 33'$		19
$11^h 40'$		19
$12^h 30'$		19
$12^h 31'$	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	19
$12^h 33'$		12
$12^h 40'$		8

Auch aus Tabelle 6 geht hervor, daß nach Verlauf von 24 Stunden der Adrenalingehalt des Blutes ungefähr der gleiche ist, wie sofort nach erfolgter Injektion.

Ich verzichte hier und in folgendem auf die Reproduktion der in diesem und den späteren Versuchen gewonnenen Kurven und will mich in Zukunft damit begnügen, die Resultate nur in Form einer Tabelle wiederzugeben.

48 Stunden später wurde abermals das Blut des Kaninchens auf den Adrenalingehalt geprüft und dabei folgendes Resultat erzielt:

Tabelle 7.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		22
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	22
11h 03′		22
11h 10′		22
12h 00′		22
12h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	22
12h 03′		22
12h 10′		22
2h 00′		22
2h 01′	1 ccm Serum (1:1). . . .	22
2h 03′		16
2h 10′		14

Es hat somit der Adrenalingehalt des Blutes gegenüber dem vor 24 Stunden beträchtlich abgenommen. Immerhin ließ sich noch in unverdünntem Serum deutlich Adrenalin nachweisen.

12 Stunden später ging das Tier ein. Der Urin dieses Tieres war stark eiweißhaltig.

II. Versuche mit Chromvergiftung.

Versuch 3.

Normales Kaninchen von etwa 1600 g. Zur Orientierung wurde diesem Tiere Blut aus der Ohrvene entnommen und dann in üblicher Weise auf seinen Adrenalingehalt untersucht. (S. Tabelle 8.)

Tabelle 8.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
5h 00′		23
5h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	23
5h 03′		23
5h 08′		23
6h 00′		23
6h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	23
6h 03′		23
6h 10′		23
6h 45′		23
6h 46′	1 ccm unverdünnt. Serum	23
6h 48′		17

In diesem Falle zeigte schon das normale Tier in seinem Blute einen schwachen Adrenalingehalt; denn unter Einfluß des unverdünnten Serums verringert sich die Tropfenzahl von 23 auf 17.

Nach diesem orientierenden Vorversuche wurde dem Tier subkutan 1 ccm einer 1 % igen Lösung von Kalium chromicum injiziert und 3 Stunden später Blut aus der Ohrvene entnommen und auf sein Verhalten gegenüber dem Froschgefäßsystem geprüft.

Tabelle 9.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′	1 ccm Serum (1:1000) . .	30
11h 01′		30
11h 03′		30
11h 10′		30
12h 00′		30
12h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	30
12h 03′		19

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß unter dem Einfluß des Giftes die Adrenalinmenge im Blute beträchtlich zunimmt und zwar so, daß bereits eine 100fache Verdünnung die Tropfenzahl wesentlich herabsetzt.

24 Stunden später wurde dem Tier abermals Blut entnommen und das Blut auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 10.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		30
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	30
11h 03′		30
12h 00′		30
12h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	30
12h 03′		17

Auch nach Verlauf von 24 Stunden hält sich der Adrenalingehalt auf derselben Höhe; denn wir sehen eine Abnahme der Tropfenzahl von 30 auf 17.

Nach 48 Stunden erfolgt abermals Blutentnahme und Untersuchung des Serums auf seinen Adrenalingehalt.

Tabelle 11.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 15′		16
11h 16′	1 ccm Serum (1:1000) . .	16
11h 18′		16
12h 00′		16
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	16
12h 03′		10

Wir sehen, daß auch hier die Adrenalinmenge gegenüber der Norm erheblich gesteigert ist. Der Urin war stark eiweißhaltig, 10 Stunden später starb das Tier.

Versuch 4.

Für diesen Versuch wurde gleichfalls ein Kaninchen von etwa 1600 g verwandt.

Um den Adrenalingehalt des Blutes im gesunden Zustande des Tieres zu untersuchen, wurde dem Tier Blut aus der Ohrvene entnommen und in der üblichen Weise geprüft. Die Blutuntersuchung ergab, wie aus der Tabelle ersichtlich, keinen Adrenalingehalt.

Tabelle 12.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 30′		21
3h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	21
3h 33′		21
4h 15′		21
4h 16′	1 ccm Serum (1:100) . . .	21
4h 18′		21
5h 00′		21
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	21
5h 03′		21
5h 10′		21
5h 30′		21

Hiernach wurde dem Tier 1 ccm einer 1%igen Lösung von Kalium chromicum subkutan injiziert und 4 Stunden nach der Injektion Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Das Resultat ersehen wir aus Tabelle 13.

Tabelle 13.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 20′		26
11h 21′	1 ccm Serum (1:1000) . .	26
11h 23′		26
11h 30′		26
12h 00′		26
12h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	26
12h 03′		16

Hiernach ist schon 4 Stunden nach erfolgter Injektion die Tropfenzahl von 26 auf 16 heruntergegangen.

24 Stunden nach der Injektion wurde abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt geprüft. Das Resultat dieser Untersuchung ergibt sich aus der folgenden Tabelle.

Tabelle 14.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		28
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	28
11h 03′		21

12 Stunden später starb das Tier.

III. Versuche mit Cantharidinvergiftung.

Versuch 5.

Kaninchen etwa 1500 g. Vorversuch mit normalem Serum

Tabelle 15.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
1h 00′		14
1h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	14
1h 03′		14
1h 10′		14
2h 00′		14
2h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	14
2h 03′		14
2h 10′		14
3h 00′		14
3h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	14
3h 03′		14
3h 10′		14

Wir sehen also, daß das Blut des gesunden Tieres nicht adrenalinhaltig ist; denn selbst das native Serum bewirkt keine Verringerung der Tropfenzahl.

Danach wurde dem Tier 1 ccm einer 1 % igen Cantharidinlösung subkutan eingespritzt und 2 Stunden nachher wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und in der üblichen Weise auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 16.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		17
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	17
11h 03′		6

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß schon eine 1000fache Verdünnung des Serums eine sehr deutliche Verkleinerung der Tropfenzahl bewirkt.

Weiter wurde 24 Stunden nach erfolgter Injektion abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 17.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		17
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	17
11h 03′		10

Aus dieser Tabelle folgt, daß derselbe Effekt, welchen wir 2 Stunden nach Injektion von Cantharidin bekamen, auch nach 24 Stunden sich nachweißen läßt. 3 Stunden später war das Tier tot.

Versuch 6.

Um die Ergebnisse des Versuches Nr. 5 zu kontrollieren stellten wir noch einen Versuch mit Cantharidininjektion an.

Einem gesunden Kaninchen im Gewicht von etwa 1600 g wurde zur Orientierung Blut entnommen und das Serum auf sein Adrenalingehalt geprüft.

Tabelle 18.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
2h 00′		22
2h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	22
2h 03′		22
2h 10′		22
3h 00′		22
3h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	22
3h 03′		22
3h 10′		22
4h 00′		22
4h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	22
4h 03′		19

Wir sehen, daß das Blut des Tieres schon im normalen Zustande kleine Mengen von Adrenalin enthält; denn unter dem Einfluß von 1 ccm unverdünnten Serums setzt sich die Tropfenzahl von 22 auf 19 herab.

2 Stunden nach subkutaner Injektion von 1 ccm 1%iger Cantharidinlösung wurde dem Versuchstier Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin geprüft.

Tabelle 19.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
1h 00′		14
1h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	14
1h 03′		8

Hier zeigt sich schon bei einer Verdünnung 1:1000 eine deutliche Verringerung der Tropfenzahl.

24 Stunden später sahen wir den gleichen Effekt wie nach 2 Stunden, nämlich unter dem Einfluß einer 1000 fachen Verdünnung ziehen sich die Froschgefäße stark zusammen.

10 Stunden später starb das Tier. Urinuntersuchung war nicht möglich, weil das Tier an kompletter Harnverhaltung litt.

B. Thermische Reizung der Nieren.

Es ist bekannt, daß man bei Tieren eine Nierenreizung erzielen kann, wenn man das Tier stark abkühlt. Ich habe zu diesem Zweck, wie es auch Siegel und Reicher getan hatten, das Kaninchen mit

seinen hinteren Extremitäten in Wasser gebracht, das durch eine Eis-Salzmischung eine Temperatur von etwa — 10° C besaß.

Ich hielt das Tier 10 Minuten darin, nahm es heraus, trocknete es ab und untersuchte in bestimmten Zeitintervallen das Blut auf seinen Adrenalingehalt. Im ganzen habe ich vier Versuche in dieser Weise angestellt.

Versuch 7.

Ein orientierender Vorversuch des gesunden Tieres ergab, wie aus Tabelle 20 ersichtlich, keinen Adrenalingehalt im Blute.

Tabelle 20.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		31
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	31
11h 03′		31
11h 45′		31
11h 46′	1 ccm Serum (1:100). . .	31
11h 48′		31
12h 30′		31
12h 31′	1 ccm unverdünnt. Serum	31
12h 33′		31
1h 00′		31

Unmittelbar nach der Erkältung des Tieres wurde Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin geprüft.

Tabelle 21.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 20′		31
3h 21′	1 ccm Serum (1:1000) . .	31
3h 23′		31
4h 00′		31
4h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	31
4h 03′		25

Schon die 100fache Verdünnung des Serums des Kaninchens ist nunmehr imstande, eine deutliche Verringerung der Tropfenzahl hervorzurufen.

24 Stunden nach der Erkältung wurde abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 22.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		23
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	23
3h 03′		23
3h 10′		23
4h 00′		23
4h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	23
4h 03′		23
4h 10′		23
5h 00′		23
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	23
5h 03′		23
5h 10′		23
6h 00′		23

Aus der Tabelle ergibt sich, daß 24 Stunden nach gewaltsamer Abkühlung des Tieres kein Adrenalin mehr im Blute sich nachweisen läßt.

48 Stunden nach der Erkältung wurde nochmals dem Tiere Blut aus der Ohrvene entnommen, auf seinen Adrenalingehalt geprüft und wieder ergab sich dasselbe Resultat, nämlich gänzliches Fehlen des Adrenalins.

Wir sehen also, daß unmittelbar nach der Abkühlung des Tieres Adrenalin im Blute auftritt, daß aber nach 24 Stunden schon kein Adrenalin im Blute mehr anzutreffen ist.

Versuch 8.

Kaninchen etwa 1500 g. Das normale Tier enthält kein Adrenalin in seinem Blute.

Tabelle 23.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		18
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	18
11h 03′		18
11h 10′		18
12h 00′		18
12h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	18
12h 03′		18
12h 10′		18
1h 00′		18
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	18
1h 03′		18
1h 10′		18
1h 25′		18

Alsdann wurde das Tier stark abgekühlt und unmittelbar darauf sein Blut auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 24.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		18
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	18
3h 03′		18
3h 10′		18
4h 00′		18
4h 01′	1 ccm Serum (1:100). . .	18
4h 03′		18
4h 10′		18
5h 00′		18
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	18
5h 03′		18
5h 10′		18
5h 30′		18

Wie wir aus der Tabelle 24 sehen, ist in diesem Fall unmittelbar nach der Abkühlung kein Adrenalin im Blute nachweisbar. Auch in den weiter angestellten Untersuchungen des Serums nach 24 und 48 Stunden nach erfolgter Erkältung ließ sich kein Adrenalin nachweisen.

Wir verzichten deshalb hierzu Tabellen wiederzugeben [1]).

Versuch 9.

Kaninchen etwa 1500 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 25.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 20′		15
11h 21′	1 ccm Serum (1:1000) . .	15
11h 23′		15
11h 30′		15
12h 15′		15
12h 16′	1 ccm Serum (1:100). . .	15
12h 18′		15
12h 25′		15
1h 10′		15
1h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	15
1h 13′		12
1h 20′		10

1) Wir bemerken, daß, um jeden Irrtum zu vermeiden, wir uns bei allen negativ ausfallenden Versuchen von der Funktionstüchtigkeit der Froschpräparate stets durch käufliches Adrenalin nachträglich überzeugten.

Aus der Tabelle folgt, daß das Blut des gesunden Tieres eine geringe Menge von Adrenalin enthält; denn nach Injektion von 1 ccm unverdünnten Serums verringert sich die Tropfenzahl von 15 auf 12.

Hiernach wurde das Tier erkältet und gleich nachher Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht mit folgendem Resultat:

Tabelle 26.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 10′		22
3h 11′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	22
3h 13′		22
3h 20′		22
3h 50′		22
3h 51′	1 ccm Serum (1 : 100). . .	22
3h 53′		17

Wir sehen, daß unter Einfluß der Erkältung das Adrenalin im Blute des Versuchstieres vermehrt ist. Denn schon das 100fach verdünnte Serum ist imstande, eine Gefäßverengerung zu bewirken.

24 Stunden später wurde dem Tiere wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und das Serum auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 27.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
2h 00′		22
2h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	22
2h 03′		22
2h 10′		22
3h 00′		22
3h 01′	1 ccm Serum (1 : 100). . .	22
3h 03′		22
3h 10′		22
4h 00′		22
4h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	22
4h 03′		16

Nunmehr unterscheidet sich die Wirkung des Serums um nichts mehr von der Wirkung des Serums vor der Abkühlung.

Nach diesem Versuch lebte das Tier noch 5 Tage.

Versuch 10.

Kaninchen etwa 1500 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 28.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 30′		18
11h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	18
11h 33′		18
11h 40′		18
12h 20′		18
12h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	18
12h 23′		18
12h 30′		18
1h 10′		18
1h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	18
1h 13′		11

Hiernach enthält also schon das Blut des nicht vorbehandelten Tieres geringe Mengen Adrenalin.

Alsdann wurde das Kaninchen abgekühlt und unmittelbar darauf Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin geprüft.

Tabelle 29.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 40′		13
3h 41′	1 ccm Serum (1:1000) . .	13
3h 43′		13
3h 50′		13
4h 30′		13
4h 31′	1 ccm Serum (1:100). . .	13
4h 33′		13
4h 40′		13
5h 25′		13
5h 26′	1 ccm unverdünnt. Serum	13
5h 28′		8

Es konnte kein Unterschied gegenüber der Norm konstatiert werden.

24 Stunden danach wurde wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 30.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 30′		13
3h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	13
3h 33′		13
3h 40′		13
4h 20′		13
4h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	13
4h 23′		5

48 **Stunden nach erfolgter Erkältung** wurde abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und auf das Verhalten des gewonnenen Serums gegenüber den Froschgefäßen untersucht.

Tabelle 31.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		10
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	10
3h 03′		10
3h 10′		10
4h 00′		10
4h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	10
4h 03′		10
4h 10′		10
5h 00′		10
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	10
5h 03′		8

Auch in diesen beiden Fällen zeigte das Serum keinen vermehrten Adrenalingehalt.

Aus den beiden letzten hier mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß es nicht in jedem Falle gelingt, sofort nach der Erkältung bei den Tieren eine Vermehrung des Adrenalingehaltes im Blute hervorzurufen. Denn nur bei drei Tieren ließ sich eine gesteigerte Adrenalinmenge im Blute nachweisen, während bei dem vierten Tiere (Versuch 10) keine deutliche Adrenalinsteigerung zu konstatieren war. Dieser Befund steht in vollkommener Übereinstimmung mit der Beobachtung von Reicher, der festgestellt hat, daß von 15 Tieren, bei denen auf die gleiche Weise eine Erkältungsnephritis hervorgerufen war, 13 Tiere eine Vermehrung des Adrenalins im Blute zeigten.

C. Versuche mit Ureterenunterbindung.

Es war von Interesse festzustellen, wie eine Stauung des Urins in der Niere auf die Nebenniere wirkt. Zu dem Zweck habe ich an verschiedenen Tieren einen oder beide Ureteren unterbunden und nach erfolgter Unterbindung in bestimmten Zeitintervallen das Blut auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Die Technik der Blutuntersuchung war hier die gleiche wie in den früheren Versuchen. Die Tiere wurden ohne Narkose operiert.

Versuch 11.

Normales Kaninchen etwa 2800 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 32.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
12h 00′		30
12h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	30
12h 03′		30
12h 10′		30
1h 00′		30
1h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	30
1h 03′		30
1h 10′		30
2h 00′		30
2h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	30
2h 03′		30
2h 10′		30
2h 40′		30

Das Tier hat somit im gesunden Zustande kein Adrenalin in seinem Blute.

Hiernach wurde dem Tier ohne Narkose möglichst schnell durch Eröffnung der Bauchhöhle der rechte Ureter unterbunden und die Wunde schnell verschlossen.

Alsdann wurde dem Tier sofort nach beendeter Operation Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 33.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
4^h 30′		29
4^h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	29
4^h 33′		29
4^h 40′		29
5^h 20′		29
5^h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	29
5^h 23′		29
5^h 30′		29
6^h 00′		29
6^h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
6^h 03′		29
6^h 10′		29
7^h 00′		29

Wir sehen also unmittelbar nach der Unterbindung kein Adrenalin im Blute auftreten.

24 Stunden nach der Unterbindung wurde abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und untersucht. Das Resultat ergibt sich aus Tabelle 34.

Tabelle 34.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
4^h 30′		28
4^h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	28
4^h 33′		28
4^h 40′		28
5^h 20′		28
5^h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	28
5^h 23′		28
5^h 30′		28
6^h 00′		28
6^h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	28
6^h 03′		20

Hier ergibt sich ein deutlicher Ausschlag. Wir sehen die Tropfenzahl von 28 auf 20 heruntergehen.

Jetzt wurde dem Tier der zweite Ureter in der gleichen Weise unterbunden und gleich darauf das Blut wieder untersucht. Es ergab sich folgendes Resultat.

Tabelle 35.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
12h 00′		22
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	22
12h 03′		14

Nach 5—6 Stunden war das Tier tot.

Versuch 12.

Gesundes Kaninchen, etwa 2500 g. Zur Orientierung Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 36.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		29
11h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	29
11h 03′		29
11h 10′		29
12h 00′		29
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	29
12h 03′		29
12h 10′		29
1h 00′		29
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
1h 03′		29
1h 10′		29
2h 00′		29

Danach Unterbindung des rechten Ureters und gleich hinterher Blutuntersuchung.

Tabelle 37.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 30′		29
3h 31′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	29
3h 33′		29
3h 40′		29
4h 20′		29
4h 21′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	29
4h 23′		29
4h 30′		29
5h 10′		29
5h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
5h 13′		29
5h 20′		29
6h 00′		29

24 Stunden später wurde wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 38.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 30′		32
3h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	32
3h 33′		32
3h 40′		32
4h 20′		32
4h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	32
4h 23′		32
4h 30′		32
5h 10′		32
5h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	32
5h 13′		32
5h 20′		32
6h 00′		32

In diesem Falle blieb die Ureterenunterbindung ohne Einfluß auf den Adrenalingehalt des Blutes.

12 Stunden später starb das Tier.

Versuch 13.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 39.

Zeit	Eingeführte Leistungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		29
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	29
11h 03′		29
11h 10′		29
12h 00′		29
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	29
12h 03′		29
12h 10′		29
1h 00′		29
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
1h 03′		29
1h 10′		29
2h 00′		29

Dem Tiere wurden jetzt beide Uretern unterbunden, gleich darauf Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 40.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
12h 30′		30
12h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	30
12h 33′		30
12h 40′		30
1h 20′		30
1h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	30
1h 23′		30
1h 30′		30
2h 10′		30
2h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	30
2h 13′		30
2h 20′		30
3h 00′		30

Aus dieser Tabelle folgt, daß gleich nach Unterbindung beider Ureteren im Blute kein Adrenalin nachweisbar ist.

4 Stunden später wurde abermals Blut aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen und auf Adrenalin untersucht. Es ergab sich dasselbe negative Resultat.

Tabelle 41.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
5h 00′		26
5h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	26
5h 03′		26
5h 10′		26
6h 00′		26
6h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	26
6h 03′		26
6h 10′		26
7h 00′		26
7h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	26
7h 03′		26
7h 10′		26
8h 00′		26

24 Stunden nach erfolgter Unterbindung der beiden Ureteren wurde wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und dessen Verhalten gegenüber den Froschgefäßen geprüft.

Tabelle 42.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
12h 00′		26
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	26
12h 03′		26
12h 10′		26
1h 00′		26
1h 01′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	26
1h 03′		18

Hier zeigte sich ein deutlicher Ausschlag bei Einführung schon von 100fach verdünntem Serum in das Froschgefäßsystem.

Nach einigen Stunden starb das Tier.

Versuch 14.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit noımalem Blut. Resultat s. Tabelle 43.

Tabelle 43.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		12
11h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	12
11h 03′		12
11h 10′		12
12h 00′		12
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	12
12h 03′		12
12h 10′		12
1h 00′		12
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	12
1h 03′		12
1h 10′		12
2h 00′		12

Das Blut des normalen Tieres enthält somit kein Adrenalin.

‚Danach wurden dem Kaninchen beide Ureteren unterbunden[1]), und 24 Stunden später Blut aus der Ohrvene entnommen und in das Froschpräparat eingeführt; wie wir aus folgender Tabelle sehen, konnte man kein Adrenalin im Blute konstatieren.

1) In diesem Versuche wie auch im folgenden ging ich so vor, daß ich, um die Bauchhöhle nicht zu eröffnen, den Ureter mir von dem Rücken her aufsuchte und extraperitoneal unterband.

Tabelle 44.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 30′		16
11h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	16
11h 33′		16
11h 40′		16
12h 20′		16
12h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	16
12h 23′		16
12h 30′		16
1h 10′		16
1h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	16
1h 13′		16
1h 20′		16
1h 50′		16

48 Stunden nach der Unterbindung der beiden Ureteren wurde dem Tiere nochmals Blut entnommen und auf Adrenalin geprüft.

Tabelle 45.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 30′		15
11h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	15
11h 33′		15
11h 40′		15
12h 20′		15
12h 21′	1 ccm Serum (1:100) . . .	15
12h 23′		15
12h 30′		15
1h 10′		15
1h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	15
1h 13′		9

Hier war ein deutlicher Ausschlag zu konstatieren.

24 Stunden später wurde noch einmal Blut entnommen und untersucht, aber mit negativem Erfolg.

2—3 Stunden darauf starb das Tier.

Versuch 15.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit normalem Blut. Das Resultat ergibt sich aus der nachstehenden Tabelle.

Tabelle 46.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		19
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	19
11h 03′		19
11h 10′		19
12h 00′		19
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	19
12h 03′		19
12h 10′		19
1h 00′		19
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	19
1h 03′		19
1h 10′		19
1h 30′		19

Hiernach Unterbindung beider Ureteren. 4 Stunden nach der Operation Untersuchung des Blutes auf Adrenalin. Das Resultat ist ein negatives.

Tabelle 47.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 50′		20
3h 51′	1 ccm Serum (1:1000) . .	20
3h 53′		20
4h 00′		20
4h 30′		20
4h 31′	1 ccm Serum (1:100) . . .	20
4h 33′		20
4h 40′		20
5h 10′		20
5h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	20
5h 13′		20
5h 20′		20
6h 00′		20

24 Stunden nach erfolgter Unterbindung der Ureteren wurde aus der Ohrvene des Kaninchens wieder Blut entnommen und auf Adrenalin untersucht, gleichfalls mit negativem Resultat.

Tabelle 48.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
10h 30′		29
10h 31′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	29
10h 33′		29
10h 40′		29
11h 20′		29
11h 21′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	29
11h 23′		29
11h 30′		29
12h 10′		29
12h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
12h 13′		29
12h 20′		29
1h 00′		29

24 Stunden später (d. h. 48 Stunden nach erfolgter Operation) wurde die Blutuntersuchung wiederholt, doch ergab sich auch jetzt ein negatives Resultat.

Tabelle 49.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		20
11h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	20
11h 03′		20
11h 10′		20
12h 00′		20
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	20
12h 03′		20
12h 10′		20
1h 00′		20
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	20
1h 03′		20
1h 10′		20
2h 00′		20

Zusammenfassend ergibt sich also aus den Versuchen mit Ureterenunterbindung, daß in der Mehrzahl der Fälle die Unterbindung der Ureteren eine Reizung der Nebenniere zur Folge hat, und zwar so, daß sie mit einer gesteigerten Adrenalinproduktion antwortet.

Indes trifft dieser Befund nicht für alle Fälle zu. So konnte bei den Versuchen 12 und 15 eine Vermehrung des Adrenalins im

Blute nach Unterbindung der Ureteren nicht festgestellt werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach hat man sich den Vorgang der Adrenalinsteigerung im Blute so vorzustellen, daß durch die in der Niere hervorgerufene Stauung des Urins und durch die Anhäufung von anormalen Bestandteilen im Blut eine Reizung der Nebenniere zustande kommt.

D. Versuche mit mechanischer Reizung der Nieren.

I. Veruche mit Quetschung der Nieren.

Von mechanischen Reizen habe ich zunächst den Einfluß des traumatischen Insultes der Niere auf die Nebenniere studiert. Als traumatischen Insult wählte ich die Quetschung der Niere. Ich bin dabei in der Weise vorgegangen, daß ich die Niere beim Versuchstiere durch die Bauchwand hindurch an die Wirbelsäule drückte und dabei ziemlich stark komprimierte. Ich ließ den Druck etwa 10 Minuten auf die Niere einwirken.

Hiernach untersuchte ich in verschiedenen Zeitintervallen das Blut des Versuchstieres auf seinen Adrenalingehalt.

Ich lasse nunmehr die Versuche folgen.

Versuch 16.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 50.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
12h 00′		19
12h 01′	1 ccm Serum (1 : 1000) . .	19
12h 03′		19
12h 10′		19
1h 00′		19
1h 01′	1 ccm Serum (1 : 100) . . .	19
1h 03′		19
1h 10′		19
2h 00′		19
2h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	19
2h 03′		19
2h 10′		19
2h 30′		19

Danach wurden die beiden Nieren des Tieres stark komprimiert und unmittelbar nach der Quetschung das Blut untersucht.

Tabelle 51.

Zeit	Eingeführte Lösung	Tropfenzahl pro Minute
5h 10′		20
5h 11′	1 ccm Serum (1:1000) . .	20
5h 13′		13

Wir haben hier eine sehr deutliche Verringerung der Tropfenzahl schon bei der Verwendung von 1000fach verdünntem Serum.

24 Stunden später wurde nochmals Blut aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht. Das Resultat ergibt sich aus der folgenden Tabelle.

Tabelle 52.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
2h 00′		22
2h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	22
2h 03′		22
2h 10′		22
3h 00′		22
3h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	22
3h 03′		22
3h 10′		22
4h 00′		22
4h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	22
4h 03′		22
4h 10′		22
4h 50′		22

Wir sehen also, daß das im Blute gleich nach der Quetschung der Niere auftretende Adrenalin nach 24 Stunden im Serum nicht mehr nachzuweisen ist.

Versuch 17.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit normalem Blut. Es enthält bereits ganz geringe Mengen an Adrenalin, wie aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 53.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		16
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	16
11h 03′		16
11h 10′		16
12h 00′		16
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	16
12h 03′		16
12h 10′		16
1h 00′		16
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	16
1h 03′		14
1h 10′		13 1/2

Bald danach wurden dem Kaninchen beide Nieren im Laufe von 10 Minuten komprimiert und unmittelbar darauf Blut aus der Ohrvene entnommen und auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 54.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 50′		12
3h 51′	1 ccm Serum (1:1000) . .	12
3h 53′		12
4h 00′		12
4h 30′		12
4h 31′	1 ccm Serum (1:100) . . .	12
4h 33′		12
4h 40′		12
5h 20′		12
5h 21′	1 ccm unverdünnt. Serum	12
5h 23′		8
6h 30′		12

In diesem Falle können wir keine Vermehrung der Adrenalinmengen im Blute konstatieren, denn das native Serum ruft die gleiche Verringerung der Tropfenzahl hervor, wie das unverdünnte Serum des gesunden Kaninchens.

24 Stunden später wurde wieder Blut aus der Ohrvene entnommen und auf sein Verhalten gegenüber den Froschgefäßen untersucht

Tabelle 55.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
2h 30′		17
2h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	17
2h 33′		17
2h 40′		17
3h 10′		17
3h 11′	1 ccm Serum (1:100) . . .	17
3h 13′		14

Hier ergibt sich eine Verminderung der Tropfenzahl bereits bei einer 100fachen Serumverdünnung.

II. Versuche mit Nephropexis.

Als weiteren mechanischen Reiz wählte ich die Fixation der Niere an die Rückenwand. Ich ging dabei so vor, daß ich wiederum, ohne das Tier zu narkotisieren, in Seitenlage die Niere mir aufsuchte unter Schonung des Peritoneums und die Niere dann durch zwei Nähte an die Rückenwand fixierte.

Hiernach wurde das Blut des Tieres in der gewohnten Weise zur bestimmten Zeit auf den Adrenalingehalt untersucht.

Versuch 18.

Kaninchen etwa 2000 g. Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 56.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
10h 30′		24
10h 31′	1 ccm Serum (1:1000) . .	24
10h 33′		24
10h 40′		24
11h 20′		24
11h 21′	1 ccm Serum (1:100, . . .	24
11h 23′		24
11h 30′		24
12h 10′		24
12h 11′	1 ccm unverdünnt. Serum	24
12h 13′		24
12h 20′		24
1h 00′		24

Bald nachdem wurde bei dem Versuchstiere eine (rechte) Niere nach beschriebener Weise aufgesucht und an die Rückenwand fixiert.

Danach wurde Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin geprüft. Das Resultat war ein negatives.

Tabelle 57.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		28
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	28
3h 03′		28
3h 10′		28
3h 40′		28
3h 41′	1 ccm Serum (1:100) . . .	28
3h 43′		28
3h 50′		28
4h 20′		28
4h 21′	1 ccm unverdünnt. Serum	28
4h 23′		28
5h 00′		28

24 Stunden und 48 Stunden nach der Operation wurde abermals Blut entnommen und untersucht. Auch jetzt ließ sich im Blute kein Adrenalin nachweisen.

Tabelle 58.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		20
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	20
3h 03′		20
3h 10′		20
4h 00′		20
4h 01′	1 ccm Serum (1:100) . .	20
4h 03′		20
4h 10′		20
5h 00′		20
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	20
5h 03′		20
5h 10′		20
6h 00′		20

Tabelle 59.

(48 Stunden nach Nephropexis.)

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
3h 00′		22
3h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	22
3h 03′		22
3h 10′		22
4h 00′		22
4h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	22
4h 03′		22
4h 10′		22
5h 00′		22
5h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	22
5h 03′		22
5h 10′		22
6h 00′		22

Demnach ist die Nephropexie ohne Einfluß auf den Adrenalingehalt des Blutes.

Versuch 19.

Kaninchen etwa 2000 g. Zur Orientierung Vorversuch mit normalem Blut.

Tabelle 60.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
10h 00′		29
10h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	29
10h 03′		29
10h 10′		29
11h 00′		29
11h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	29
11h 03′		29
11h 10′		29
12h 00′		29
12h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	29
12h 03′		29
12h 10′		29
1h 00′		29

Hiernach wurden beide Nieren an die Rückenwand des Versuchstieres fixiert und das Blut unmittelbar nach der Operation wie auch nach 24, 48 und 72 Stunden später auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

In sämtlichen vier Proben zeigte sich nicht die geringste Beeinflussung der Tropfenzahl. Es sei deshalb auf die Wiedergabe des Versuchsprotokolles verzichtet. Somit hat weder einseitige noch doppelseitige Nephropexie einen Einfluß auf den Adrenalingehalt des Blutes.

E. Versuche mit elektrischer Reizung der Nieren.

Zum Schluß habe ich den Einfluß der elektrischen Reizung beider Nieren auf die Nebenniere studiert.

Das geschah in der Weise, daß ich einmal durch die Bauchdecken hindurch einen starken faradischen Strom in die Nieren schickte, das andere Mal die Bauchhöhle öffnete und die Nieren direkt mit den Elektroden reizte. Das Versuchsergebnis war folgendes:

Versuch 20.

Zur Orientierung wird das Blut eines gesunden Kaninchens auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 61.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		21
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	21
11h 03′		21
11h 10′		21
12h 00′		21
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	21
12h 03′		21
12h 10′		21
1h 00′		21
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	21
1h 03′		21
1h 10′		21
1h 45′		21

Wir sehen aus dieser Tabelle, daß im Blute des Kaninchens im gesunden Zustande kein Adrenalin enthalten ist.

Hiernach wurden die Nieren 1 Stunde lang durch die Bauchdecken hindurch faradisiert und dann Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalin untersucht.

Tabelle 62.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
11h 00′		26
11h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	26
11h 03′		26
11h 10′		26
12h 00′		26
12h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	26
12h 03′		26
12h 10′		26
1h 00′		26
1h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	26
1h 03′		26
1h 10′		26
2h 00′		26

Das Resultat war ein negatives.

24 Stunden später wurde abermals Blut aus der Ohrvene entnommen und sein Adrenalingehalt festgestellt und ebenso 48 Stunden später. In beiden Blutportionen ließ sich auch nicht eine Spur von Adrenalin nachweisen.

Versuch 21.

Bei diesem Versuch wurde dem Tiere die Bauchhöhle geöffnet, beide Nieren aufgesucht und auf 10 Minuten lang die Elektroden direkt aufgesetzt. Zuvor orientierender Versuch mit normalem Blut.

Tabelle 63.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
10h 00′		26
10h 01′	1 ccm Serum (1:1000) . .	26
10h 03′		26
10h 10′		26
11h 00′		26
11h 01′	1 ccm Serum (1:100) . . .	26
11h 03′		26
11h 10′		26
12h 00′		26
12h 01′	1 ccm unverdünnt. Serum	26
12h 03′		26
12h 10′		26
1h 00′		26

Nach der Reizung wurde die Bauchhöhle geschlossen und Blut aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen und wiederum auf seinen Adrenalingehalt untersucht.

Tabelle 64.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
$2^h 00'$		24
$2^h 01'$	1 ccm Serum (1:1000) . .	24
$2^h 03'$		24
2^h é0′		24
$3^h 00'$		24
$3^h 01'$	1 ccm Serum (1:100) . . .	24
$3^h 03'$		18

Wir sehen aus dieser Tabelle, daß unmittelbar nach der Faradisation eine starke Adrenalinämie auftritt, denn schon bei Einführung von 100fachem Serum in das Froschpräparat verringert sich die Tropfenzahl von 24 auf 18.

24 Stunden später wurde noch einmal Blut aus der Ohrvene entnommen und auf Adrenalis untersucht. Das Resultat ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle 65.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
$2^h 00'$		19
$2^h 01'$	1 ccm Serum (1:1000) . .	19
$2^h 03'$		19
$2^h 10'$		19
$3^h 00'$		19
$3^h 01'$	1 ccm Serum (1:100). . .	19
$3^h 03'$		19
$3^h 10'$		19
$3^h 40'$		19
$3^h 41'$	1 ccm unverdünnt. Serum	19
$3^h 43'$		10

48 Stunden nach erfolgter Faradisation wurde wieder das Blut des Versuchstieres untersucht, nun aber ein negatives Resultat erzielt.

Tabelle 66.

Zeit	Eingeführte Lösungen	Tropfenzahl pro Minute
$2^h 00'$		21
$2^h 01'$	1 ccm Serum (1:1000) . .	21
$2^h 03'$		21
$2^h 10'$		21
$3^h 00'$		21
$3^h 01'$	1 ccm Serum (1:100) . . .	21
$3^h 03'$		21
$3^h 10'$		21
$4^h 00'$		21
$4^h 01'$	1 ccm unverdünnt. Serum	21
$4^h 03'$		21
$4^h 10'$		21
$5^h 00'$		21

Aus den Versuchen geht hervor, daß der faradische Strom durch die Haut auf die Niere geschickt ohne Einfluß auf die Adrenalinproduktion blieb. In dem Falle, wo ich die Niere direkt reizte, zeigte sich dagegen eine ganz beträchtliche Steigerung des Adrenalingehaltes im Blute. Dieselbe setzte unmittelbar nach der elektrischen Reizung ein und hielt 24 Stunden an. Nach 48 Stunden war das Adrenalin aus dem Blute wieder vollkommen verschwunden.

Zusammenfassung.

Fassen wir noch einmal unsere sämtlichen Versuche unter dem in der Einleitung genannten Gesichtspunkte zusammen, so hat sich ergeben, daß in der Tat eine Reihe von Beziehungen zwischen Nieren und Nebennieren existieren. Diese Tatsache war für einzelne Fälle, wie wir bereits eingangs erwähnten, zum Teil bekannt. Speziell für die Reizung der Niere durch thermische und chemische Reize. Das haben wir durch eigene Versuche bestätigen können. Was speziell die chemischen Reize durch Injektionen von Nierengiften anbetrifft, so kamen wir zu einem etwas anderen Resultat als die früheren Autoren. Einen Unterschied in der Schnelligkeit der Wirkung der Gifte auf die Nebenniere, vermittelt durch den Nierenreiz, haben wir nicht in dem Umfange konstatieren können, wie Schur und Wiesel (5) und Reicher (7). Denn in unseren Versuchen trat meist ganz kurze Zeit, spätestens nach 3 Stunden bei Anwendung sowohl von Uran und Cantharidin wie Kalium chromicum gesteigerte Adrenalinämie ein.

Unsere weiteren Versuche zeigen nun, daß auch Reize anderer Art, welche auf die Nieren einwirken, von Bedeutung für die Nebennierenfunktion sein können. So hat sich ergeben, daß, wenn man die Ureteren unterbindet und auf diese Weise eine Stauung des Urins in der Niere hervorruft, der Adrenalingehalt des Blutes gesteigert sein kann. Dies traf allerdings nicht für alle Fälle zu. So fielen zwei Fälle negativ aus. In drei weiteren aber fanden wir in bestimmten Zeitintervallen eine Vermehrung des Adrenalingehaltes im Blut. (Siehe Versuche 11, 13, 14.) Wie dieser Reiz zustande kommt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Möglich, daß hier dieselben Verhältnisse mitspielen, wie bei der Urämie, welche, wie Schur und Wiesel gezeigt haben, ebenfalls eine Vermehrung des Adrenalingehaltes des Blutes zur Folge hat.

Ferner haben sich auch mechanische Reize, die von uns auf die Nieren ausgeübt wurden, von Einfluß auf die Nebennieren gezeigt. Als mechanische Reize verwandten wir die Nierenquetschung und die Nephropexie. Die Quetschung der Nieren führte in jedem Falle zu einer Vermehrung des Adrenalingehaltes im Blute, die Nephropexie dagegen blieb ohne Einfluß. Und endlich hat sich auch feststellen lassen, daß nach der direkten Reizung der Niere mit dem faradischem Strom das Blut eine Adrenalinanreicherung zeigte.

Die von mir hier mitgeteilten Versuche verdienen noch in mancher Hinsicht der weiteren Ergänzung und auch Ausdehnung auf andere Gesichtspunkte. Dieses soll einer zweiten Arbeit vorbehalten bleiben.

Literatur.

Die Literatur findet sich in der Darstellung von Ehrmann, Über Biologie der Nebennierensysteme in der Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 41.

Außerdem führe ich noch folgende Arbeiten an:

1. Pal, Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 1202. — 2. Goldzieher und Molnar, Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 215. — 3. Maciag, Wiener klin. Wochenschr. 1905, S. 345. — 4. Jonescu, Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 513. — 5. Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 1202. — 6. Novicky, Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol. XXII, p. 491, 1910. — 7. Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1435. — 8. Fränkel, Arch. für exper. Path. u. Pharmakol. 1909, 60, S. 395. — 9. Scholz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911, S. 117. — 10. Comessati, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 8, S. 256, 1905. — 11. Biedl, Innere Sekretion. Berlin-Wien 1913, I. Teil. — 12. Zanfrognini, Deutsche Med. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 1752. — 13. Ehrmann, Pflüg. Archiv 1909, 129, S. 402. — 14. Läwen, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 51, 1904, S. 415. — 15. Trendelenburg, Arch. f. exper. Path. u. Therap. 1910, Bd. 63, S. 161. — 16. Pick, Verhandl. d. Kongr. f. Innere Med. Wien 1908.

XIII.

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Prof. Umber.)

Ein Beitrag zur Frage der Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Diabetikern.

Von
Max Bürger und **Hermann Machwitz**[1]).

(Mit 6 Kurven.)

Neuerdings (1) gemachte Mitteilungen über Kreatinbefunde im Harn von Diabetikern gaben uns den Anlaß zu den folgenden Untersuchungen.

Vorausschicken möchten wir, daß man schon früh auf gewisse Störungen im Kreatininstoffwechsel der Diabetiker aufmerksam wurde. So berichtet z. B. Maly (2) über einen auffallend hohen Kreatininbefund von 7 g pro die in einem Diabetikerharn. Doch wurden ihm methodische Einwendungen gemacht. Naunyn schreibt in der zweiten Auflage seiner Diabetesmonographie 1906: »Winogradow fand seinerzeit eine bedeutende Verminderung des Kreatinins im Harn der Diabetiker, jedoch Senator eine Steigerung bis zu 2 g pro Tag. Die Steigerung ist auf die gesteigerte Fleischeinnahme und auf die vermehrte Zersetzung des eigenen Muskelgewebes zurückzuführen, denn das Muskelfleisch enthält Kreatin und dieses geht als Kreatinin in den Harn über«. Ähnlich äußert sich von Noorden (3).

Um die Bedeutung der Kreatinurie der Diabetiker richtig bewerten zu können, ist die Kenntnis der Ausscheidungsverhältnisse des Kreatins und seines Anhydrids beim normalen und kranken Menschen notwendig.

---

1) Abgeschlossen am 11. X. 13.

Der normale menschliche Harn enthält bei fleischfreier Kost nach Folin zwischen 1,3—1,7 g Kreatinin (4), Kreatin kommt nach demselben Autor gelegentlich in Spuren im normalen Harn vor. Vermehrung des Kreatinins wurde gefunden bei gesteigerter Fleischzufuhr (5), im Fieber (6), bei Verfütterung von Schilddrüsentabletten (7), Verminderung dagegen bei Greisen (8), bei Säuglingen (9), bei Blutkrankheiten (10), bei Leberkrankheiten (9) und im Hunger (9). Kreatin wurde gefunden in Fällen von Leberkarzinom (9, 11) und akuter gelber Leberatrophie (11), bei Morbus Basedow (12), bei Frauen post partum (12), einmal bei Leukämie (10), ferner nach Voit (13) in jedem alkalisch gelassenen Urin. Wo und wie die Umwandlung des Kreatins in sein Anhydrid stattfindet, ist bisher nicht klargestellt. Bekannt ist, daß das Blut und die Muskeln nur Kreatin enthalten, während Kreatinin im Blute bisher nur in Spuren nachgewiesen wurde. Umwandlung des Kreatins in Kreatinin wurde bei längerem Stehenlassen des Blutes beobachtet und Fermentwirkungen (14) dafür verantwortlich gemacht. Gottlieb und Stangassinger (14) glauben, daß die Niere bei der Umwandlung eine bedeutsame Rolle spielt. Von anderer Seite wird wieder die Leber (5) dafür verantwortlich gemacht, wobei zu berücksichtigen ist, daß fast in allen Organen kreatininbildende Fermente nachgewiesen wurden. Das sind die wesentlichen bisher in der Literatur über diese Fragen niedergelegten Ergebnisse[1]).

Während man die oben erwähnte vermehrte Kreatininausscheidung des Diabetikers auf erhöhten Fleischgenuß zurückführte, läßt nach den neueren Untersuchungen und nach unsern eigenen gerade das auffällig häufige Auftreten von Kreatinurie die Frage doch wesentlich komplizierter erscheinen.

Bei Durchsicht der Literatur fallen die erheblichen Differenzen der für den fleischfrei ernährten, gesunden Menschen angegebenen Gesamtkreatininwerte auf. Das liegt zum Teil daran, daß man die wichtigen Beziehungen zum Körpergewicht bzw. zur Muskelmasse nicht berücksichtigte, zum Teil daran, daß verschiedene Methoden angewandt wurden. Zur richtigen Bewertung der Resultate müssen wir daher einige technische Anmerkungen machen:

Wir hielten uns an die methodischen Angaben Folins, die seit ihrer Publikation von sämtlichen Autoren befolgt und als die besten anerkannt wurden. Untersucht wurde stets eine je nach dem Kreatiningehalt verschieden große Teilportion eines Tagesharns etwa sechs Stunden nach Abschluß der 24stündigen Versuchsperiode. Verwandt wurde das Kolorimeter von Duboscq. Bei Ablesungswerten unter 5 mm und über 20 mm wurde

1) Siehe auch Fürth, Probleme der phys. u. pathol. Chemie Bd. II, 1913.

die Ausgangsmenge entsprechend vermindert oder vermehrt. Das Kreatin wurde bestimmt durch Umwandlung in sein Anhydrid. Wir versetzten den Harn nach Myers und Benedict mit dem gleichen Volum Normalsalzsäure und beließen das Gemisch 15 Minuten im Autoklaven bei Temperaturen zwischen 110 und 120°. Kontrollversuche an reinen Kreatinlösungen und an kreatinhaltigem Harn zeigten, daß bei diesem Verfahren das Kreatin quantitativ anhydriert und daß Kreatinin dabei nicht zerstört wird. Aus der Differenz des so gefundenen Kreatinins und des präformierten wurde das Kreatin berechnet. Differenzwerte unter 3 mm Ablesung wurden als innerhalb der Fehlergrenzen liegend betrachtet und es wurde daraus nicht auf Anwesenheit von Kreatin geschlossen. Anfänglich wurden die Ablesungen von drei verschiedenen Untersuchern gemacht. Es zeigte sich dabei, daß die Abweichungen der einzelnen Untersucher voneinander in gleicher Richtung lagen und sich innerhalb der angegebenen Differenz von 3 mm bewegten, während die Abweichungen unter mehreren Ablesungen desselben Untersuchers sehr viel geringere waren. Das sind Erfahrungen, die man mit jeder kolorimetrischen Methode machen kann. Wir möchten gleich hier bemerken, daß wir bei Bewertung der später mitzuteilenden Zahlen größeren Wert auf den durch grobe Ausschläge sichergestellten qualitativen Gehalt des Harns an Kreatin als auf geringe quantitative Differenzen legen.

Es mag hier noch erwähnt werden, daß man manchmal eine deutliche Aufhellung der mit Alkalipikrat versetzten Harne nach der Salzsäurebehandlung im Autoklaven beobachten kann, so daß man nach den Ablesungswerten auf einen Kreatininverlust schließen müßte. In ganz seltenen Fällen betrug dieser Ablesungsfehler bis 3,5 mm. Welche Körper diese Störungen machten, wurde nicht ermittelt. Eine Kreatininzerstörung konnten wir, wie erwähnt, durch Kontrolluntersuchungen ausschließen. Bei Diabetikern wurde diese Störung nur in zwei Fällen vorübergehend beobachtet.

Die Azetessigsäure, die nach Folin stören kann, da sie mit Alkalipikrat eine ähnliche Farbreaktion gibt, würde positive Kreatinbefunde allenfalls verdecken können, jedenfalls bei diesem Verfahren nie Kreatin vortäuschen. Denn nach der Erhitzung mit Salzsäure müßten Harne, in denen vorher mit Alkalipikrat etwa eine Farbreaktion durch Kreatinin + Azetessigsäure auftrat, naturgemäß durch Austreibung der Azetessigsäure nachher heller erscheinen und nicht dunkler, wie nach Umwandlung von Kreatin in Kreatinin. Für die Kreatininwerte ist der durch Azetessigsäure etwa bedingte Fehler praktisch bedeutungslos. Wie wir später zeigen werden, hatten unter sonst gleichen Bedingungen unsere Fälle mit Azetessigsäure im Vergleich mit normalen keine erhöhten Werte von Gesamtkreatinin.

Hinweisen wollen wir noch darauf, daß sowohl Kreatinin, wie bereits bekannt war, als auch Kreatin, wie wir feststellten, mit Eisenchlorid eine dunkelrote bis braunrote Färbung geben, eine Tatsache, die bei dem fast gleichzeitigen Auftreten von Kreatin und Azetessigsäure im Harn von Diabetikern bei Anstellung der Gerhardtschen Probe erhöhte Beachtung verdient und dazu auffordert, stets nach Anstellung der Probe durch Erwärmen den Befund von Azetessigsäure sicherzustellen.

Mit dieser Methode fanden wir in der 24stündigen Harnmenge eines gesunden Menschen (Gewicht 59 kg) bei fleischfreier Nahrung (1750 g Vollmilch, 250 g Schwarzbrot, 60 g Butter, 6 Eier, 500 g Obst enthaltend 17,6 g N und 2700 g Kalorien) im Durchschnitt von 4 Tagen 1,29 g Kreatinin, kein Kreatin. Bei einem gesunden Mädchen von 16 Jahren (Gewicht 45 kg) fanden wir bei folgender, täglich gleich bleibender Ernährung: 300 g Fleisch, 200 g Brot, 50 g Butter, 2000 g Milch, 150 g Gemüse, 500 g Obst, 4 Eier mit 32 g N und 2990 Kalorien im Mittel von drei Tagen 1,069 Kreatinin, kein Kreatin. Im ersten Falle wurde 4% des Harn-N als Kreatinin-N ausgeschieden, im zweiten Falle 1,8%. Daraus erhellt, daß selbst eine reichliche Fleischzufuhr weder absolute noch relative Kreatininvermehrung im Harn zur Folge zu haben braucht (siehe Kurve 6). In beiden Fällen wurde durch Zufuhr von 50 g Natr. bicarbonicum bzw. Natr. citr. stark alkalischer Harn erzielt. Niemals gelang es, Kreatin in diesen Harnen nachzuweisen. Die Kreatininzahl wich dabei nicht wesentlich von den bereits mitgeteilten Zahlen ab: Im ersten Falle 1,5, im zweiten Falle 0,9 Kreatinin. Auf welche Erfahrungen sich die Angaben Voit's über Kreatinbefunde in jedem alkalisch gelassenen Harn beziehen, ist uns nicht ersichtlich. Wir fanden auch bei zwei weiteren Fällen nach Zufuhr von 50 g Natr. citric. kein Kreatin im alkalisch gelassenen Harn. Weiter wurde in vier Fällen von Cystitis resp. Cystopyelitis mit alkalischem Harn kein Kreatin gefunden. Das scheint uns sicher: Die Alkaleszenz allein ist nicht verantwortlich zu machen für das Auftreten von Kreatin im Harn, mit diesem Befund finden wir uns in vollkommener Übereinstimmung mit den Angaben von Shaffer (15). Zugleich mag an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die ältere Auffassung, die die Umwandlung des Kreatins in sein Anhydrid durch die Azidität des Harns bedingt sein ließ, nach den eben genannten Versuchen abzulehnen ist.

Zusammenfassend können wir sagen, daß weder der normale Harn noch der nach künstlicher Alkalizufuhr alkalisch gelassene Harn mit der Folinschen Methode untersucht sowohl bei fleischreicher wie bei fleischfreier Kost kreatinfrei ist, unter Berücksichtigung der im methodischen Teil gemachten Einschränkungen.

Damit gewinnt der Befund von Kreatin im Harn an Bedeutung. Das Auftreten von Kreatin speziell im Diabetikerharn fordert umsomehr auf, den Gesetzmäßigkeiten dieser Erscheinung nachzugehen, als wir über die Störungen des N-Stoffwechsels im Diabetes noch immer schlecht unterrichtet sind.

Wir wollen auf die vielen in der Literatur niedergelegten Mitteilungen über Änderungen in der Ausscheidung von Endprodukten des Eiweißstoffwechsels hier nciht eingehen. Interessante Ausblicke in dieser Richtung gewähren die Mitteilungen über vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren (16) und die Angaben über gelegentliche starke Vermehrung des kolloidalen Stickstoffes (17). Wir glauben nicht, daß der Befund von Kreatin im Diabetikerharn in die Reihe der eben erwähnten Störungen des N-Stoffwechsels hineinfällt, sondern daß das Kreatin im Organismus sowohl des Gesunden wie des Kranken seine eigenen Wege geht.

Wir haben auf Tabelle I eine Übersicht über die von uns untersuchten Diabetesfälle gegeben. Es geht daraus hervor, daß wir bei positivem Kreatinbefund die Untersuchung so lange als möglich ausdehnten, aber auch bei negativem Kreatinbefund die Untersuchungen im Mittel 10 Tage hindurch ausführten. Es zeigte sich, daß von 29 Diabetikern 14 Kreatin dauernd oder vorübergehend ausschieden, 11 von diesen Kreatinurikern schieden dauernd oder vorübergehend Azetonkörper aus. Der 13. Fall betraf einen Patienten mit fieberhafter Encephalitis, der schon lange Diabetiker war und nach mehrjähriger zuckerfreier Periode mit Einsetzen der encephalitischen Symptome bis 9% Dextrose pro die ausschied, dabei aber nie Azetonkörper zeigte. Welche besonderen Verhältnisse hier zur Kreatinurie führten, können wir nicht sagen, zumal uns nur ein einziger Tagesharn zur Verfügung stand. Inwieweit das Fieber bei der Kreatinurie eine Rolle spielt, soll an anderer Stelle erörtert werden.

Unter den nichtazidotischen Diabetikern finden wir zwei mit vorübergehender Kreatinurie (Fall 17, 18). Beide sind leichte Diabetiker, die nie Azetonkörper ausschieden. Der eine dieser Fälle bekam an den zwei Tagen mit positivem Kreatinbefund im Harn je 500 g Fleisch zugeführt. Wir glauben, wie später noch erörtert werden soll, hier eine alimentäre Kreatinurie gefunden zu haben. Analoges haben wir bei gleich hoher Fleischzufuhr gelegentlich beim Gesunden beobachtet. Ähnliche Ursachen liegen im Fall 18 am Tage der Kreatinurie vor, nur, daß hier neben Fleisch Fleischbrühe gegeben wurde. Grafe und Wolf erwähnen zwar an einer Stelle in ihrem oben zitierten Bericht über drei schwere Diabetesfälle die Beziehungen der Kreatinurie zur Nahrung; doch fand dieser Punkt in ihrer Besprechung der diabetischen Kreatinurie nicht die gebührende Beachtung. Jedenfalls erhielten alle drei Patienten fast täglich Fleischbrühe, auch an solchen Tagen, an denen nach den Autoren die Nahrung »annähernd kreatinfrei« sein sollte. Nun enthält aber nach unseren eigenen Feststellungen die Bouillon je nach Art der Zubereitung wechselnde Mengen von Kreatin neben Kreatinin. Der

Tabelle I.

Nr.	Alter	Diagnose	Zahl der Untersuchungstage	Zahl d. Untersuchungstage mit positivem Kreatinbefund	Azetonkörperausscheidung	Bemerkungen
1. Rei.	22	Schwerer Diabetes, Lipaemie	42	39	+	Gestorben im Coma s. Tab. II
2. Lang.	54	Schwerer Diabetes, Lipaemie	51	49	+	
3. Ra.	29	Schwerer Diabetes	13	4	+	Anfangs azidosefrei, später azidotisch
4. Sö.	20	Coma diab.	1	1	+	moribund eingeliefert
5. Kal.	56	Mittelschwerer Diabetes	7	5	+	Anfangs azidosefrei
6. Kow.	23	Schwerer Diabetes, Lipaemie	43	16	+	siehe Kurve 5
7. Ehl.	20	Coma diab.	1	θ!	θ!	
8. Ziese	9	Kindl. Diab.	33	22	+	siehe Kurve 3
9. Gehr.	46	Mittelschwerer Diabetes	8	8	+	
10. B.	ältere Frau	Schwerer Diabetes	2	2	+	Nicht in klin. Beobachtung (Fleischmast! Fieber!)
11. Pet.	—	Mittelschwerer Diabetes	21	2	+	Anfangs azidosefrei
12. Be.	—	Schwerster Diabetes	2	2	+	Gestorben im Coma diab.
13. Sim.	—	Encephalitis Leichter Diabetes	1	1	θ	Fieber a. Untersuchungstage, Sektion: Multiple Erweichungsherde im Großhirn
14. Lor.	53	Leichter Diabetes	14	θ	θ	Potator
15. Mor.	71	Altersdiabetes	5	θ	θ	Wurde zuckerfrei

Fortsetzung von Tabelle I.

Nr.	Alter	Diagnose	Zahl der Untersuchungstage	Zahl d. Untersuchungstage mit positivem Kreatinbefund	Azetonkörperausscheidung	Bemerkungen
16. Sab.	67	Arteriosklerose Apoplexie Diabetes	14	⊖	⊖	
17. Meh.	50	Diabetes lev. Cirrh. hepatis	19	2	⊖	An den Tagen mit positivem Kreatinbefund 500 g Fleisch in d. Nahrung
18. Grew.	53	Diabetes lev. Phlegm. crur.	12	1	⊖	Am Tage mit pos. Kreatinbefund 300 ccm Bouillon und 200 g Fleisch
19. St.	65	Diabetes hev. Myodegeneratio	15	⊖	⊖	Acites
20. Frah.	62	Arteriosklerose Diabetes levis	3	⊖	⊖	Interstitielle Nephritis
21. Reim.	65	Cirrhos. hep. Diabetes levis	4	1	⊖	Am Tage mit pos. Kreatinbefund 1,0 g Kreatin per os
22. Illg.	56	Cirrhos. hep. Diabetes levis	9	⊖	⊖	Potator stren.
23. Thalr.	36	Mittelschwerer Diabetes	7	⊖	⊖	Morphinismus (Bouillon 600 pro die)
24. Mellm.	47	Diabetes levis	9	⊖	⊖	Großer muskulöser Mann
25. Lehm.	50	Diabetes levis Myod. cordis	11	⊖	⊖	Gangrän d. Unterschenkels
26. Gehrh.	70	Arteriosklerose	14	⊖	⊖	
27. Ahron.	?	Diabetes levis	3	⊖	⊖	
28. Stach.	?	Diabetes levis	2	⊖	⊖	
29. Taub.	51	Diabetes levis	10	⊖	⊖	Pankreasaffektion

dritte ihrer Fälle erhielt, abgesehen von Reis-, Hafer- und Gemüsetagen, täglich 100—150 g Fleisch. Wir werden später zeigen, daß Kreatinurie bei einigen Diabetikern nur dann auftritt, wenn kreatinhaltige Nahrung gegeben wurde.

Fall 7 nimmt insofern eine exzeptionelle Stellung ein, als hier keine andere Todesursache als der Diabetes weder von uns noch von anatomischer Seite (Professor Dietrich) gefunden wurde. Klinisch imponierte der Fall als typisches Coma diabeticum mit ausgesprochener Kußmaulscher Atmung. Die Harnanalysen aber und die Untersuchung der ganzen Leber nach Magnus-Levy ließen β-Oxybuttersäure vermissen. Ebenso war die Gerhardtsche Eisenchloridprobe in verschiedenen Harnportionen stets negativ und die Ammoniakausscheidung war völlig normal, trotzdem keine Alkalidarreichung vorausging. Komazylinder reichlich neben Spuren von Eiweiß im Harn[1]). Interessanterweise fehlte in diesem bemerkenswerten Falle auch das Kreatin, das wir in den übrigen Fällen von Coma diabeticum so wenig vermissen wie Azetonkörper, Lipaemie usw.

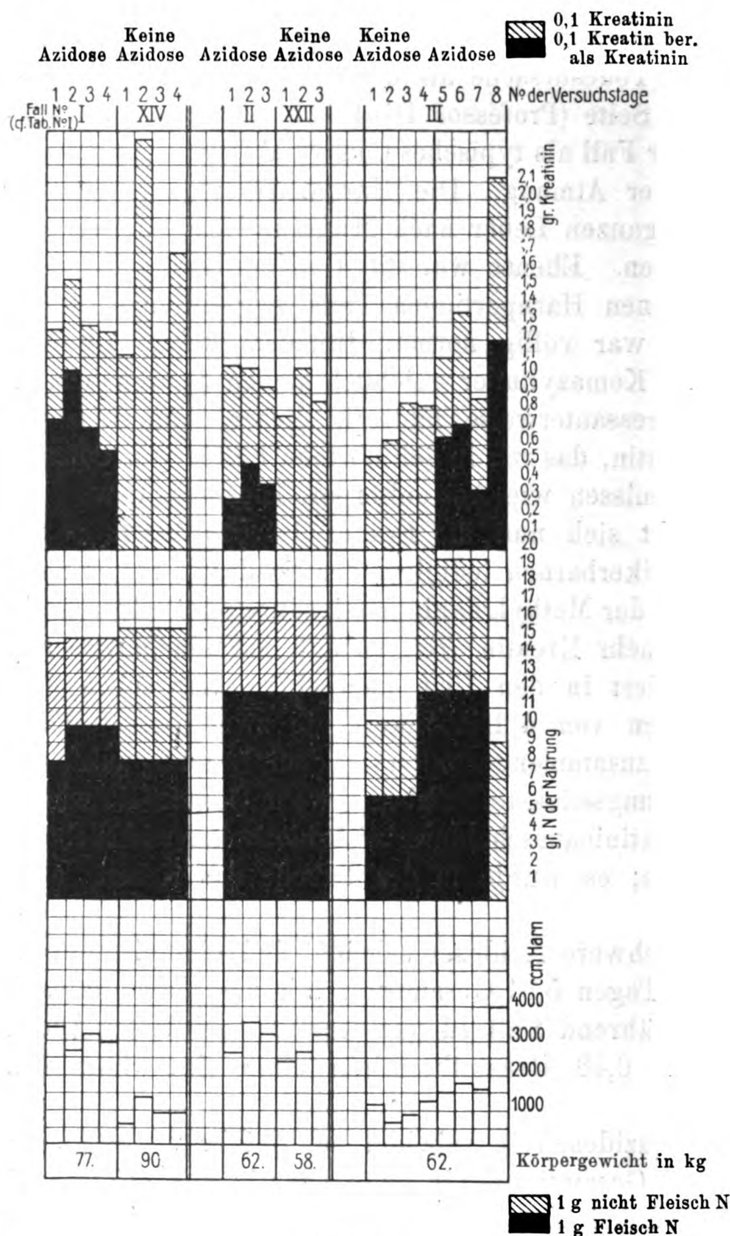
Es erhebt sich nun die Frage: Ist das Auftreten von Kreatin in den Azidotikerharnen lediglich der Ausdruck für eine mangelhafte Anhydrierung der Methylguanidinessigsäure oder wird im diabetischen Organismus mehr Kreatin frei, so daß nur ein gewisser Überschuß nicht anhydriert in den Urin übergeht? Wir sehen auf Kurve 1 einige Perioden von 4 Diabetikern, je zwei azidotischen und zwei azidosefreien, zusammengestellt unter dem Gesichtspunkt, bei möglichst gleicher Nahrungsstickstoffzufuhr (sowohl Gesamt-N. wie Fleisch-N.) die Gesamtkreatininausscheidung bei Azidotischen und Nichtazidotischen zu vergleichen; es wurde in der Tabelle das Kreatin als Kreatinin angegeben.

Fall 1 (schwere Azidose) scheidet bei einer Zufuhr von 950 g Fleisch in 4 Tagen 5,31 Gesamtkreatinin aus, davon etwa 50% nicht anhydriert, während Fall 14 (azidosefrei) bei 700 g Fleisch in der gleichen Zeit 6,48 Gesamtkreatinin ohne eine Spur von Kreatin ausscheidet.

Fall 22 (azidosefrei), scheidet bei Zufuhr von 900 g Fleisch in 3 Tagen 2,58 Gesamtkreatinin ohne Kreatin aus, während im azidotischen Fall 2 bei 900 g Fleisch in der gleichen Zeit sich 3 g Gesamtkreatinin im Harn finden, davon nur 1,8 als Kreatinin. Weiter wird in der Kurve ein Fall (3) angeführt, bei dem unter rapidem

1) Siehe Umbers Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Brugsch im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde Juni 1913.

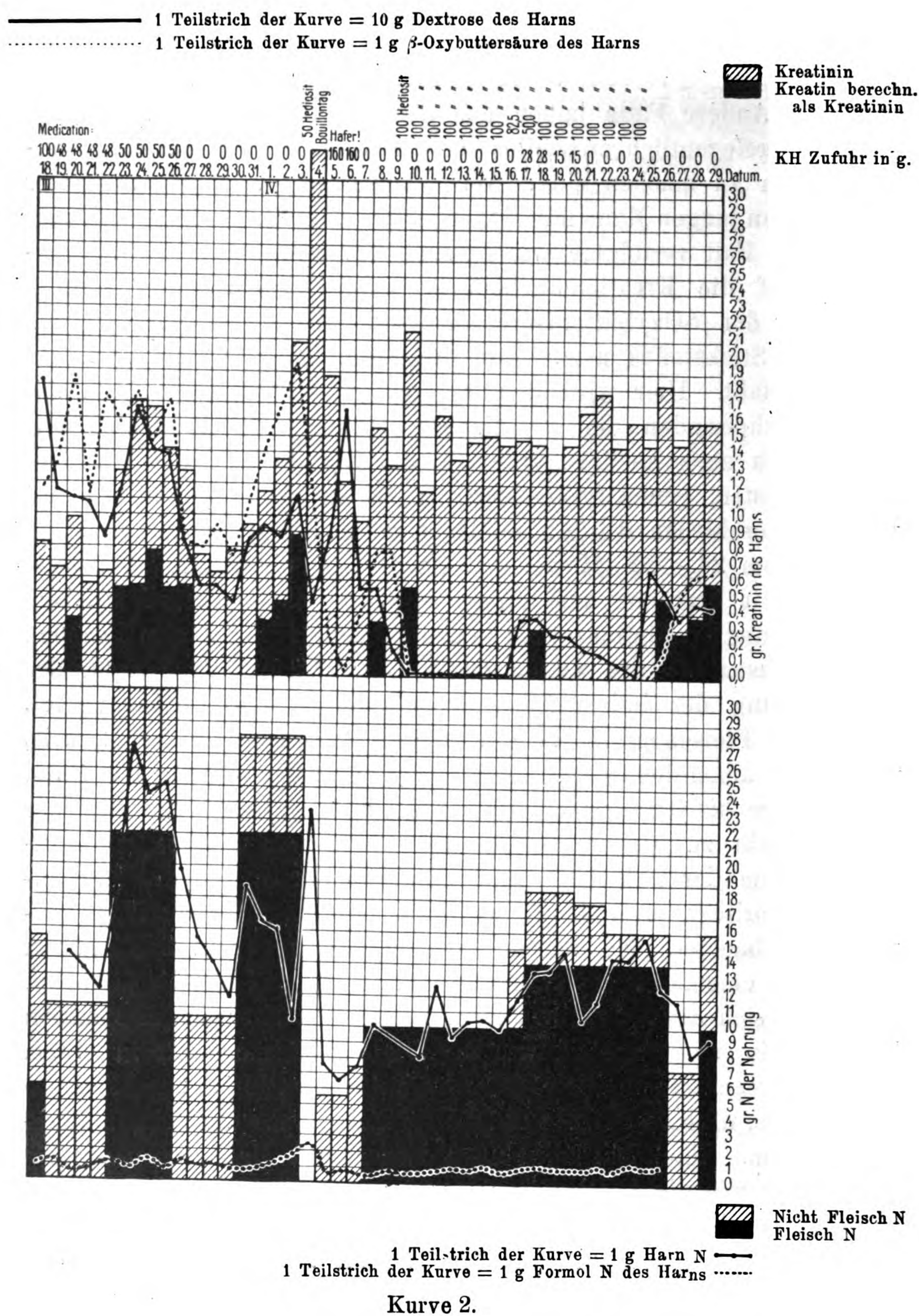
Sinken der Toleranz sich trotz aller diätetischen Maßnahmen das Eintreten der Azidose nicht verhindern ließ. Wir vergleichen hier zwei viertägige Beobachtungsperioden, von denen die erste mit 600 g



Kurve 1.

Fleisch in die azidosefreie Zeit, die zweite mit 900 g Fleisch in die Zeit der steigenden Azidose fällt. In Periode I wurden 3,35 g Kreatinin ohne Kreatin ausgeschieden, in Periode II dagegen wurden

von 5,46 g Gesamtkreatinin 2,9 g = 53 % Kreatin ausgeschieden. Wir glauben nicht, daß in diesem Falle die gesteigerte Fleischzufuhr allein die Kreatinurie bedingt hat; das lehrt der 8. Versuchstag, an dem kein Fleisch verfüttert und trotzdem 1,2 g Kreatin ausgeschieden wurden. Andere Fälle haben uns aber überzeugt, daß alimentäre Momente gelegentlich zweifellos für die diabetische Kreatinurie verantwortlich zu machen sind. Wir beobachteten z. B. einen schwer diabetischen jungen Mann mit Lipaemie und Azetonkörperausscheidung, an diesem Fall verfolgten wir planmäßig die Wirkung der Fleischzufuhr auf die Kreatinausscheidung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der β-Oxybuttersäure, des Formol-N., des ausgeschiedenen Zuckers, Stickstoffes usw. Die Resultate sind auf Kurve 2 zusammengefaßt. Hier wird deutlich gezeigt, daß fast synchron mit den Fleischperioden die Kreatinausscheidung einhergeht und nur gelegentlich auch an fleischfreien Tagen Kreatin auftritt. Während an dem ersten, genau beobachteten Tage bei 150 g Fleisch Kreatin nicht ausgeschieden wurde (18. III.) wird in der ersten fleischreichen Periode vom 23.—26. III. bis 0,78 Kreatin (das in den Tabellen stets als Kreatinin berechnet und angegeben wird) gefunden mit deutlichem Ansteigen der Kreatininmengen; in den folgenden fleischfreien Perioden ist mit Ausnahme des ersten Tages, der offenbar noch unter der Nachwirkung der hohen Fleischdosen steht, der Harn kreatinfrei. Die zweite Fleischperiode zeigt analog der ersten wieder Kreatinurie, wobei ein allmähliches Ansteigen der Kreatinmengen von 0,0 g am ersten Tage bis 0,88 g am vierten Tage bei gleichmäßiger täglicher Fleischzufuhr zu beobachten ist. Es scheint, als ob hier mit Inanspruchnahme der anhydrierenden Funktion ein Sinken der Kreatintoleranz vorliegt. Am 4. IV. wird eine exorbitant hohe Kreatininmenge beobachtet. An diesem Tage nahm der Patient 2 l Bouillon zu sich mit einem Gehalt von 0,941 ‰ Kreatinin und 0,596 ‰ Kreatin. Es zeigte sich also, daß in diesem Falle alles Kreatin der Bouillon in Kreatinin umgewandelt wurde. Diese Tatsache steht in einem gewissen Gegensatz zu der vorher erwähnten Kreatinurie nach Fleischzufuhr. Die nächste Periode mit 250 g Fleisch pro die zeigt anfänglich Kreatin. Nachdem aber nach besonderen Maßnahmen sowohl der Zucker wie die Azetonkörper aus dem Harn verschwunden waren, schwindet auch die Kreatinurie, setzt mit Wiedereintreten der Glykosurie vorübergehend wieder ein (am 18. III.), um mit sinkender Toleranz für Kohlehydrate und steigender Azidose dauernd bestehen zu bleiben, jetzt sogar an zwei fleischfreien Tagen (28. und 29. IV.). Die Entzuckerung wurde bewirkt durch hohe Gaben von Hediosit, im ganzen


1 Teilstrich der Kurve = 10 g Dextrose des Harns
1 Teilstrich der Kurve = 1 g β-Oxybuttersäure des Harns
Kreatinin
Kreatin berechn. als Kreatinin
KH Zufuhr in g.
Medication
Datum.
Hafer!
gr. Kreatinin des Harns
gr. N der Nahrung
Nicht Fleisch N
Fleisch N
1 Teilstrich der Kurve = 1 g Harn N
1 Teilstrich der Kurve = 1 g Formol N des Harns

Kurve 2.

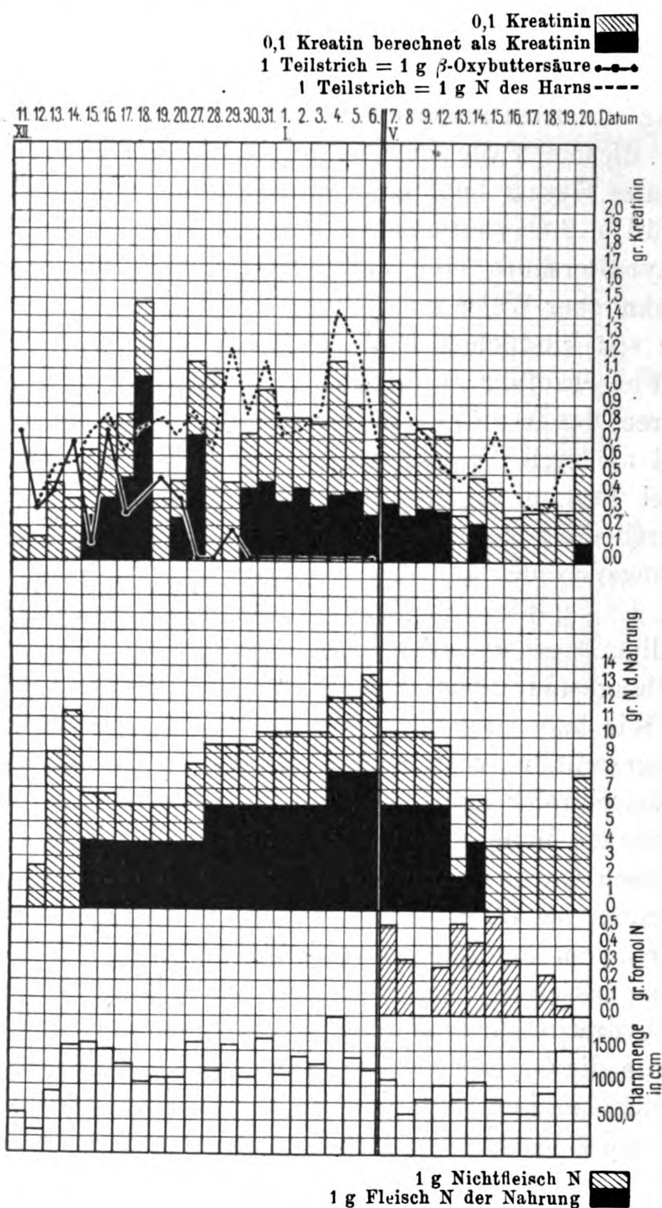
1520 g, 100 g pro die. (Auf die theoretische Bedeutung dieser merkwürdigen Wirkung des α-Glykoheptonsäurelaktons soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.)

Die Aminosäurenkurve zeigt keine Parallele mit der Kreatinkurve. Wenn mit dem Ansteigen der β-Oxybuttersäure scheinbar gleichzeitig die Kreatinwerte steigen, so sehen wir die Ursache für beides in diesem Falle in der hohen Eiweiß- bzw. Fleischzufuhr. Ein absolutes Gesetz liegt nicht darin, denn am 22. III. fanden wir bei etwa 16 g β-Oxybuttersäure kein Kreatin, während am 27. bei 8 g β-Oxybuttersäure eine erhebliche Kreatinurie sich nachweisen ließ. In ähnlicher Weise konnten wir in einem merkwürdig verlaufenden Falle von kindlichem Diabetes die Abhängigkeit der Kreatinurie von der Fleischzufuhr beobachten. Es handelte sich um ein Kind von 9 Jahren, das in präkomatösem Zustande in klinische Beobachtung kam. Bei niederen Urinmengen schied das Kind bis zu 111 g Zucker aus, dabei bestand Azidose und starker Azetongeruch. Das Kind wurde durch die Behandlung zucker- und säurefrei. Während dieser Beobachtungsperiode fand sich bei dauernder Fleischzufuhr zwischen 0,27 und 1,24 g Kreatin. Nach 4 Monaten nahmen wir das Kind zum Studium des weiteren Verlaufes der Kreatinurie wieder auf die Abteilung und konnten es für mehrere Tage fleischfrei ernähren. Wir haben in Kurve 3 die Resultate unserer Beobachtungen zusammengestellt, es zeigt sich folgendes: In den ersten vier Tagen war bei fleischfreier Ernährung der Harn kreatinfrei trotz Anwesenheit erheblicher Mengen von Azetonkörpern[1]). Bei Verfütterung von 150 g Fleisch wurden etwa 0,3 g Kreatin (berechnet als Kreatinin), ausgeschieden, bei 50 g Fleisch in der Nahrung ist der Harn kreatinfrei (13. V.), um bei Zufuhr von 100 g Fleisch wieder Kreatin erscheinen zu lassen (0,2 g). Man kann in solchen Fällen in Analogie mit Kohlehydrattoleranz von einer Kreatintoleranz sprechen, in unserm Falle würde die Grenze zwischen 50 und 100 g Fleisch, und das ist eine deutlich herabgesetzte Kreatintoleranz, liegen. Um festzustellen, ob etwa jedes Kind eine Herabsetzung der Kreatintoleranz zeigt, untersuchten wir den Harn eines ungefähr gleichaltrigen, nicht diabetischen Kindes bei 100 g Fleischzufuhr. Es fand sich kein Kreatin im Urin.

Die Analogie zwischen der Kohlehydrattoleranz und der Kreatintoleranz geht noch weiter. (Wir sprechen hier mit Nachdruck nur

1) Siehe 11. XII. bis 14. XII.

von einer Analogie und nicht etwa von einem unmittelbaren Zusammenhang.) Wie es Diabetiker gibt, die bei kohlehydratfreier



Kurve 3.

Nahrung erhebliche Mengen Zucker ausscheiden, so gibt es auch Kreatinuriker, die bei kreatinfreier Nahrung Kreatin im Harn aufweisen. Wir haben auf Tabelle II einen Auszug aus einer zwölfwöchentlichen Beobachtung einer im Coma diabeticum verstorbenen

Tabelle II.

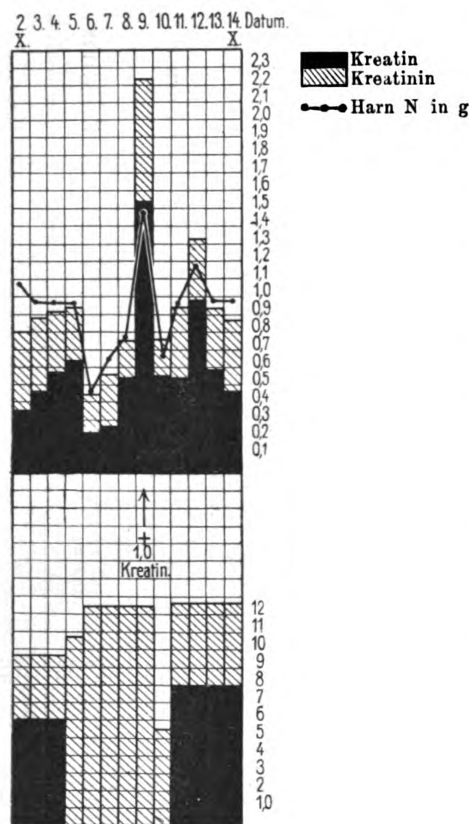
Auszug aus der Stoffwechseltabelle Reißel. Diagnose: Diabetes gravis. Lipaemie. † 18. I. 13 im Koma.

Datum	Nahrung	Fettgehalt	Kohlehydratgehalt	Harnmenge	Harnzucker g	β-Oxybuttersäure g	Harn-N	Kreatinin	Kreatin
10. XI.	Blumenkohl . . 2000 Butter . . . . 200,0 Buttermilch . . 500,0 Kognak . . . . 100,0 Flüssigkeit . . 2200,0	170	90	3560	139,8	46,9	15,7	0,686	0,398
11. XI.	Kognak . . . . 100,0 Reis . . . . . 250,0 Äpfel . . . . . 500,0 Eier . . . . . 12 Butter . . . . 100,0 Buttermilch . . 500,0 Flüssigkeit . . 2200,0	160	261	4200	252,0	27,7	7,0	0,768	0,184
12. XI.	Blumenkohl . . 2000,0 Butter . . . . 200,0 Buttermilch . . 500,0 Kognak . . . . 100,0 Flüssigkeit . . 2200,0	170	90	2780	115,4	45,8	9,8	0,593	0,295
13. XI.	Dasselbe wie am 11. XI.	160	261	5100	339,1	28,0	25,2	0,907	0,469
14. XI.	Dasselbe wie am 11. XI.	160	261	4500	268,4	30,0	24,7	0,809	0,565
15. XI.	Dasselbe wie am 11. XI.	160	261	5050	315,6	12,6	16,2	0,762	0,276
16. XI.	Kohlrabi . . . 2000,0 sonst wie am 10. XI.	170	90	3230	106,6	35,5	4,7	0,612	1,3
17. XI.	Dasselbe wie am 10. XI.	170	90	2700	78,2	46.2	7.2	0,513	0,309
								5,650	3,196
							pro die	0,706	0,388

Patientin gegeben. Es wurde hier an acht aufeinander folgenden Tagen kein Fleisch verfüttert und trotzdem bis zu 1,3 g Kreatin pro die ausgeschieden, das hier also nur aus körpereigenem Gewebe stammen kann. Die Gesamtkreatininmenge, die in der fleischfreien

Zeit ausgeschieden wurde, übertrifft im ganzen nur wenig die für die gleichen Verhältnisse am Gesunden gewonnenen Durchschnittszahlen.

(Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß es ungemein schwierig ist, wirklich vergleichbare Verhältnisse zu finden. Denn weder das Körpergewicht allein noch die Körpergröße können uns über die vorhandene Muskelmasse unterrichten. Sicher könnte man erst dann Vergleiche der endogenen Gesamtkreatininausscheidung anstellen, wenn 1. das Körpergewicht, 2. die Körpergröße, 3. die Arbeitsleistung und 4. die Ernährung gleich wären. Wir haben den Eindruck gewonnen, daß große muskulöse Individuen im Vergleich mit gleich schweren kleinen adipösen entschieden höhere Werte für Gesamtkreatinin aufweisen.)



45 KH pro die	Gemüse	150 g Reismehl pro die	Gemüse	50 KH pro die

1 g Fleisch N
1 g Nicht Fleisch N

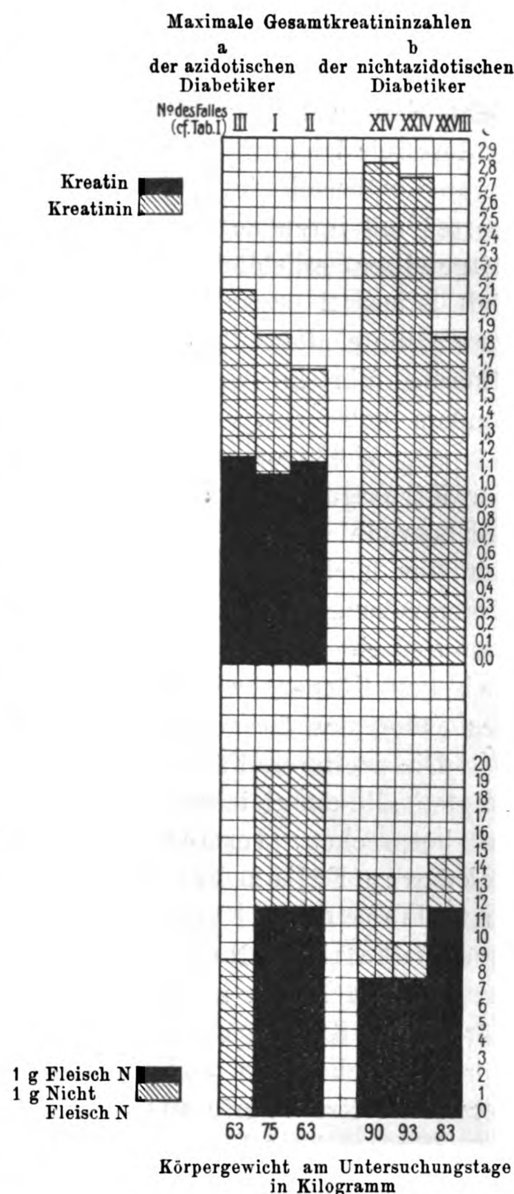
Kohlehydrate der Nahrung

Kurve 4.

Wir fanden 0,706 Kreatinin und 0,388 Kreatin pro die, das entspricht 1,04 Gesamtkreatin. Ähnliche Verhältnisse fanden wir im Falle 2, (s. Tabelle I), der an 51 Beobachtungstagen 49 mal Kreatin aufweist. Die zwei kreatinfreien Tage waren Hafertage ohne Fleisch und ohne Bouillon. Die durchschnittliche Kreatinausscheidung an 11 Tagen mit fleischfreier Ernährung betrug 0,479 g neben 0,288 g Kreatinin pro die, also 0,701 Gesamtkreatinin, eine Zahl, die gleichfalls den Durchschnittsgehalt nicht übertrifft. Bemerkenswert scheint uns, daß hier das Kreatin in größerer Menge als das Kreatinin ausgeschieden wird, dies Verhalten blieb bei Fleischzufuhr für die ganze Dauer der Beobachtung gleich. Wir geben auf Kurve 4 einen Ausschnitt aus den Protokollen des Falles 2 (2. X. bis 14. X. 1912). Man sieht hier zweierlei:

1. an den Reistagen, an denen es zu einer erheblichen N-Retention kam, geht gleichzeitig die Zahl für das Gesamtkreatinin auffallend herunter. Schwankungen im Wasserhaushalt ließen sich nicht

nachweisen, denn an den Tagen der N-Retention blieb Flüssigkeitszufuhr und -ausfuhr konstant bei annähernd gleichbleibendem Körpergewicht. Daß eine echte N-Retention vorliegt, ist durch gleichzeitige Bestimmung des Kot-N. sichergestellt, der für diese Tage 1,14 g pro die betrug. Die gleiche N-Retention zeigte sich in einer späteren Reisperiode, während an den Hafertagen die Retention weniger deutlich war. Eine Erklärung für diese Erscheinung können wir einstweilen ebensowenig geben, wie für die gleichzeitige Herabsetzung der endogenen Kreatininausfuhr.



Kurve 5.

2. Ersieht man, daß verfüttertes Kreatin von dieser Patientin quantitativ als Kreatin wieder ausgeschieden wird. Gleichzeitig sind N-Ausfuhr und Kreatininausfuhr gesteigert, vielleicht infolge einer molekulardiuretischen Wirkung des verfütterten Kreatins: Die weiteren Versuche mit Verfütterung von reinem Kreatin und Kreatinin sollen später kurz im Zusammenhang besprochen werden. Während wir in dem bereits erwähnten Falle 3 unter sonst gleich bleibenden Bedingungen ein Ansteigen der Gesamtkreatininmenge von 0,8 g pro die in der azidosefreien auf 1,2 g pro die in der Zeit der Azidose beobachteten, haben wir nach den übrigen an unserem Material gewonnenen Erfahrungen den Eindruck, daß eine sehr erhebliche endogene Kreatinurie dauernd ohne Vermehrung des Gesamtkreatinins bestehen kann. Wir haben von unsern Fällen diejenigen mit den höchsten Kreatinwerten auf Kurve 5

zusammengefaßt und zwar haben wir von jedem Fall den Tag der höchsten Gesamtkreatininausscheidung herausgesucht. Ebenso stellten wir von unseren azidose- und kreatinfreien Diabetikern die drei Fälle, die die höchsten Kreatininzahlen aufwiesen, in unsere Vergleichstabelle ein mit Anführung des Fleisch- bzw. N-Gehalts der Nahrung. Man sieht ohne weiteres: die höchsten Gesamtkreatininzahlen fallen auf azidosefreie leichte Diabetiker mit einer niedrigen Fleisch- und Eiweißzufuhr, während die azidotischen Diabetiker mit erheblichen Kreatinwerten mit ihren maximalen Gesamtkreatininwerten hinter den oben mitgeteilten erheblich zurückbleiben, obwohl die Fleischzufuhr im Fall 1 und 2 sogar beträchtlich höher war als im Fall 14 und 24. Man könnte allenfalls daran denken, daß die relativen Werte für die Fleischzufuhr in den Fällen mit hoher Gesamtkreatininausfuhr besonders hohe gewesen wären, d. h. wir Fälle mit sehr niedrigem Körpergewicht vor uns hätten. Das ist nicht der Fall. Ein Vergleich der Körpergewichte an den angeführten Untersuchungstagen ergibt, daß gerade die höchsten Zahlen für das Gesamtkreatinin die Fälle mit dem höchsten Körpergewicht betreffen. Wir glauben — unsere Untersuchungen in dieser Richtung sind noch nicht zahlreich genug, um von einer Gesetzmäßigkeit zu sprechen — daß eine Beziehung zwischen Körpergewicht bzw. Muskelmasse einerseits und der Höhe des endogenen Gesamtkreatininwertes andererseits vorliegt.

Die weiteren Fälle von Diabetes mit Azetonkörperausscheidung zeigten alle ein gleiches Verhalten, so daß es sich erübrigt, sie einzeln zu besprechen: Immer war bei dauernder Azidose in den schweren Fällen bei fleischfreier Nahrung täglich, in den mittelschweren Fällen mehrfach nur bei mäßiger Zufuhr kreatinhaltiger Nahrung Kreatin nachweisbar.

In den Fällen mit rasch sinkender Toleranz sahen wir Azetonkörper und Kreatin nahezu gleichzeitig auftreten; denn wenn Azetonkörperausscheidung und Kreatinurie zeitlich nicht zusammenfielen, setzte die Kreatinurie stets ein bis zwei Tage früher ein.

Wir möchten hier noch einmal darauf hinweisen, daß sich solche Schlußfolgerungen über die Kreatinurie der Diabetiker nicht aus einer einmaligen im einzelnen Falle gelegentlich gewonnenen Beobachtung ableiten lassen, sondern daß nur mehrtägige Untersuchungen unter genauer Berücksichtigung der Nahrung einen richtigen Einblick in die komplizierten Verhältnisse gestatten. Damit ist schon eine wesentliche Einschränkung hinsichtlich der Verwertung positiver Kreatinbefunde für die Prognose eines Falles gegeben. Wenn wir auch bisweilen bei azidosefreien Diabetikern durch das Auftreten von

Kreatin auf ein baldiges Eintreten der Azidose aufmerksam gemacht wurden, und andererseits durch fortbestehende Kreatinurie in Fällen, in denen durch diätetische Maßnahmen die Azidose zum Schwinden gebracht werden konnte, diese scheinbare Besserung anders bewerten, so scheint uns praktisch damit wenig gewonnen zu sein, da wir andere bequemer erkennbare klinische und chemische Merkmale für die Beurteilung solcher Verhältnisse kennen.

Wir fragten uns auch, ob bei diabetischer Kreatinurie quantitative Beziehungen zur Zucker-, Stickstoff-, Azetonkörper- oder Aminosäurenausscheidung beständen; in den daraufhin durch uns untersuchten Fällen ließ sich nichts derartiges zeigen. Speziell ein Parallelgehen der bei schweren Diabetikern ja häufig gesteigerten Ausfuhr von Formol-N. mit der Menge des ausgeschiedenen Kreatins war in zweien unserer Fälle nicht vorhanden.

Es mag hier erwähnt sein, daß sich weder Kreatin noch Kreatinin mit Formaldehyd titrieren lassen. Das gleiche läßt sich in bezug auf die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse der Azetonkörper und des Kreatins behaupten.

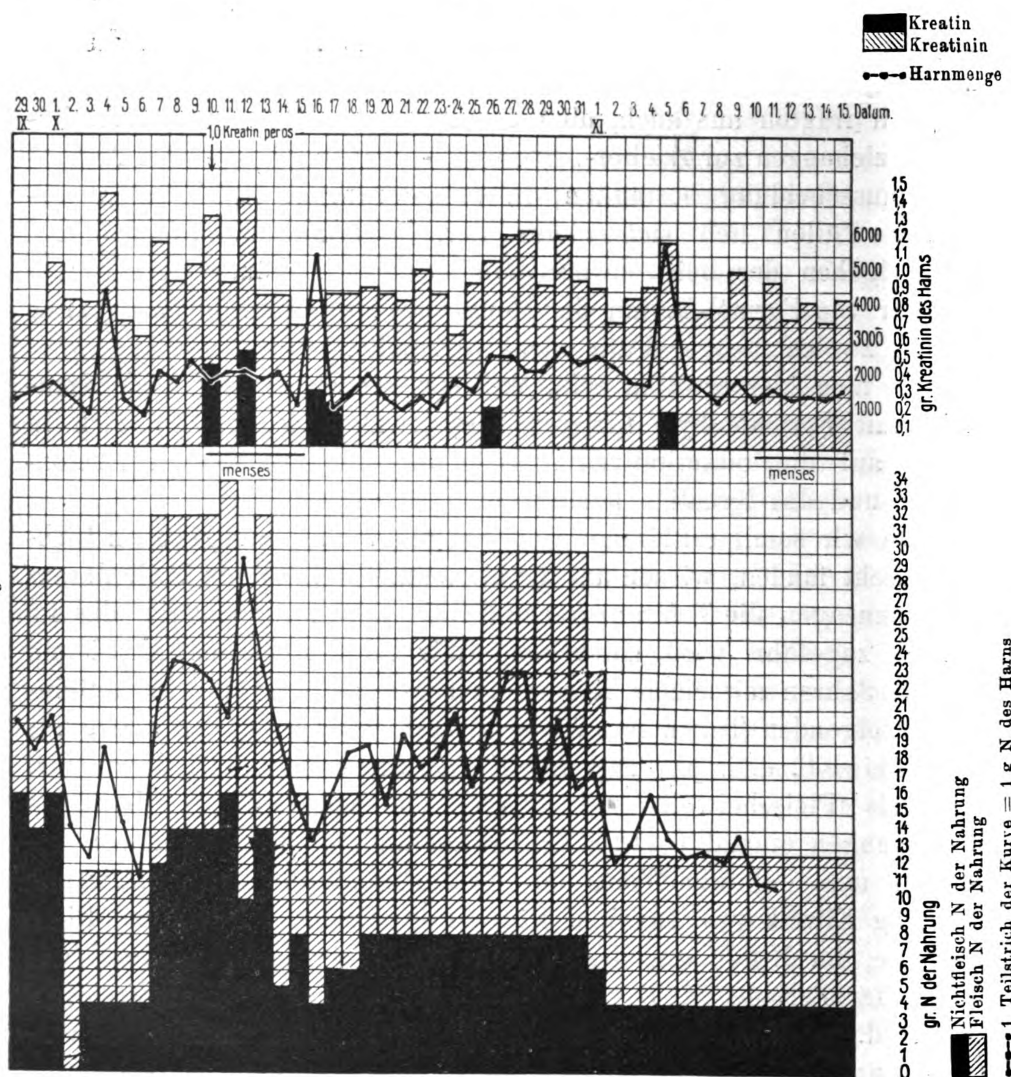
Da wir somit erklärende Beziehungen in der angegebenen Richtung nicht fanden, wiesen uns die alimentär beeinflußten Fälle darauf hin, sozusagen die Toleranzgrenze des Gesunden für Kreatin, das im Fleisch zugeführt wird, zu suchen. Wir haben einen gesunden Mann von 24 Jahren mit einem Körpergewicht von 53 kg an vier aufeinander folgenden Tagen mit 784 g Eiweiß ernährt, davon 580 g als Fleischeiweiß, d. i. pro Tag und Körperkilo 4 g Eiweiß, davon fast 3 g als Fleischeiweiß. Es gelang uns unter diesen Versuchsbedingungen einmal 0,412 g Kreatin zu finden. Bemerkenswert erscheint uns, daß die Werte des Gesamtkreatinins bei Verfütterung von 3 g Eiweiß pro Tag und Körperkilo, das aus Milch und Eiern stammte, im Mittel von drei Tagen bei 1,1 g lagen, während das Mittel der Periode mit 3 g Fleischeiweiß bei 1,6 g Gesamtkreatinin lagen, d. h. also, daß ein beträchtlicher Teil des im Fleische enthaltenen Kreatins (etwa 30%) von diesem gesunden Menschen als Kreatinin wieder ausgeschieden wurden.

(Nach Hammerston enthält das Fleisch verschiedener Vertebraten 1,5 bis 4 pro Mille Kreatin).

Denkbar erschien uns auch, daß die hohe Wasserausscheidung der Diabetiker mit der Kreatinurie in Beziehung stünde. Wir stellten deshalb einen langfristigen Versuch an, in dem wir in folgender Weise verfuhren:

Wir verfütterten an eine gesunde Versuchsperson in kurzfristigen

Perioden große Fleisch- bzw. Eiweißmengen, schalteten nach solchen Perioden einige Tage mit normaler N-Zufuhr ein und steigerten am dritten oder vierten Tage die Urinmenge um 4000 ccm durch eine entsprechende Wasserzufuhr (Ausschwemmungstag). Das Resultat



Kurve 6.

unserer Versuche haben wir in Kurve 6 kurvenmäßig dargestellt. In der Tat fanden wir, daß an zwei »Ausschwemmungstagen« neben dem Gesamt-N. auch die Gesamtkreatininausfuhr erhöht war. Was uns aber wichtiger erscheint ist folgendes: Am 16. X. und 5. XI. erscheint an den Ausschwemmungstagen neben dem Kreatinin auch

Kreatin. Die Kurve zeigt, daß am 26. X. Kreatin im Harn erscheint. Wir glauben, daß auch hier die gleiche Ursache mit im Spiele ist. Es war dies nämlich der erste Tag einer Periode, an dem wir der Nahrung 1000 ccm Milch zulegten; im Gegensatz zu dem Versuch vom 16. X., dessen erster Nachtag gleichfalls Kreatin aufwies, sehen wir bei dem relativ geringen Ausschwemmungseffekt vom 26. X. den ersten Nachtag frei von Kreatin. Wir folgern aus diesem Versuche folgendes:

Es kann — braucht aber nicht — durch abundante Wasserzufuhr besonders nach voraufgehender Eiweißmast zur Ausscheidung von Kreatin kommen und zwar mit und ohne Erhöhung des Gesamtkreatinins. An einem Tage beobachteten wir auch an dem dem Ausschwemmungstage folgenden Tage mit mittlerer Urinmenge Kreatin (das Auftreten von Kreatin am 10. und 12. X. wird in anderem Zusammenhange besprochen werden). Wir glauben nicht, daß die eben angeführten und aus der Kurve Nr. 6 im einzelnen ersichtlichen Tatsachen geeignet sind, das Auftreten von Kreatin im Azidotikerharn zu erklären. In einem zweiten ähnlich angestellten Versuch gelang es uns nicht, an einem solchen Ausschwemmungstage Kreatinurie zu erzielen. Wohl aber zeigte sich, daß abundante Fleischzufuhr auch beim Gesunden Kreatin im Harn auftreten läßt. Man erkennt an dieser Kurve gleichzeitig, daß das Gesamtkreatinin nicht etwa der sehr hohen Eiweißzufuhr entsprechend ansteigt: an einem Tage (11. X.) wurde mit der Nahrung 34 g N zugeführt und nur 0,94 g Gesamtkreatinin im Harn gefunden. Die wichtige Tatsache der Unabhängigkeit der Kreatininausscheidung vom N-Stoffwechsel wurde bereits von Folin, Weber und Forselbach und Klerker betont.

Die Polyurie der Diabetiker ist toto coelo wesensverschieden von den »Ausschwemmungstagen« unserer Versuchspersonen, die durch einmalige hohe Wasserzufuhr bei relativ geringem Eiweißgehalt der Nahrung erzielt wurden. Abgesehen davon waren auch unsere nicht azidotischen aber polyurischen Diabetiker kreatinfrei (siehe Fall 22, Kurve I). Wir konnten bei einem nicht azidotischen Diabetiker selbst bei medikamentös gesteigerter Diurese keine Kreatinurie erzeugen (Fall 19). Andererseits konnten wir an einem Fall von kindlichem Diabetes mit schwerer Azidose bei relativ niedrigen Urinmengen Kreatin beobachten.

Aus der Diskussion der von uns mitgeteilten Kreatin- und Kreatininbefunde bei Diabetikern ergibt sich folgendes:

1. Dauernd azidotische Diabetiker, die bei gemischter Kost niemals Kreatin ausschieden, wurden nicht gefunden.

2. Diabetiker mit mäßiger Azetonkörperausscheidung, die sich diätetisch noch günstig beeinflussen ließen, zeigten Kreatinurie in deutlicher Abhängigkeit von alimentärer Fleischzufuhr.

3. Schwere Diabetiker mit unaufhaltsam sinkender Toleranz, dauernder Azetonkörperausscheidung, Lipaemie usw. scheiden unabhängig von der Ernährung dauernd Kreatin aus.

4. Leichte Diabetiker ohne Azetonkörperausscheidung verhalten sich wie gesunde Menschen.

5. Die Werte für die Gesamtkreatininmengen beim fleischfrei ernährten Diabetiker brauchen nicht höher zu liegen, als beim ebenso ernährten Normalen, selbst nicht bei erheblicher endogener Kreatinurie.

6. Ein Beweis für die Erklärung der endogenen Kreatinurie durch Mehrzerfall körpereigenen Muskelgewebes konnte nicht erbracht werden.

Anmerkung bei der Korrektur: Nach Abschluß dieser Arbeit kamen noch 3 Fälle von schwerstem Diabetes in unsere Beobachtung, die im Koma zugrunde gingen. Bei beiden gab der Urin, selbst wenn man große Urinmengen verwandte, keine Farbreaktion mit Alkalipikrat, es war also kein mit der Folinschen Methode nachweisbares präformiertes Kreatinin vorhanden. Nach der Spaltung trat die Reaktion ein, die Ablesungen schwankten zwischen 10 und 44 mm. Somit war Kreatin ohne Kreatinin vorhanden, auch ohne Fleischnahrung. Genau so verhält sich die als Fall 3 unserer Tabelle I bezeichnete Patientin, die vor vier Wochen in präkomatösem Zustande wieder aufgenommen wurde und inzwischen im Koma gestorben ist. Das Vorkommen von Kreatin ohne Kreatinin bei hochgradig azidotischen Diabetikern auch an fleischfreien Tagen läßt mit Sicherheit darauf schließen, daß die Azidose auf das Auftreten von Kreatinurie einen bestimmenden Einfluß haben muß.

Andererseits konnten wir noch 3 weitere azidosefreie Diabetiker eine Reihe von Tagen hindurch beobachten, bei denen bei mittleren Fleischmengen (200—250 g pro die) kein Kreatin im Harn auftrat.

Literatur.

1. R. A. Krause, Quaterly Journal of Physiol. 3, 289, (1910); R. A. Krause und W. Cramer, Journ. of Physiol. 40, I, (1910); Skutetzki, Arch. f. klin. Medizin, Bd. 103, S. 423, (1911); E. Grafe und Ch. G. Wolf, Arch. f. klin. Medizin Bd. 107, S. 201, (1911). — 2. Maly, Wien. Med. Wochenschr. Nr. 20/21, (1862). — 3. v. Noorden, Handbuch Bd. 1. — 4. Folin, Hammarsten-Festschrift, Upsala

(1906); Americ. Journ. of Physiol. 13, 84, (1905); Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 41, S. 223 (1904). — 5. Klerker, Biochem. Zeitschr. Bd. 3, (1907); Leefmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 57. — 6. Klerker, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68, S. 22, (1909). — 7. Th. Pfeiffer und W. Scholz, Arch. f. klin. Med. Bd. 63, (1899). — 8. Grocco, Annal. chim. e pharm. Ser. IV, 211, (1886). — 9. Hoogenhuyze und Verploegh, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 57. — 10. v. Noorden, Handbuch Bd. I, S. 919. — 11. Mellanby, Journ. of Physiol. 36; Schultzen und Ries zit. nach Stadelmann, der Ikuterus, S. 272, (1891). — 12. Benedict und Myers, Americ. Journ. of Physiol. XVIII, (1907). — 13. Voit, zit. nach Huppert-Neubauer, Bd. I, S. 649. — 14. Gottlieb und Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 55, (1908); Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 52, (1907). — 15. Shaffer, Americ. Journ. of Physiol. 23, I, (1908). — 16. Arnold Galambos und Béla Tausz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 14, (1913). — 17. Pribram und Loewy, Münch. med. Wochenschr. (1912), Nr. 5, S. 239; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 384, (1913).

XIV.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Breslau.
(Prof. Dr. Ponfick.)

Experimentelle Untersuchungen über geformte Harnsäureausscheidung in den Nieren.

Von

Adolf Eckert,
Medizinalprakt.

(Mit 1 Textabbildung und Tafel I.)

Trotz der gerade in den letzten Jahren sehr zahlreichen Arbeiten und Untersuchungen auf dem Gebiete der Stoffwechselkrankheiten, besonders auch der Gicht, werden heute noch recht widersprechende Theorien über ihre Entstehung und ihr Wesen nebeneinander vertreten.

Ist doch in neuerer Zeit sogar die bisher wenig bezweifelte Grundanschauung angetastet worden, daß die Gicht auf einer Erkrankung des Purinstoffwechsels beruhe und dafür eine Störung des Natrium- und Kaliumstoffwechsels eingesetzt worden[1]).

Wie dem auch sein mag, sicher ist, daß primär oder sekundär die Harnsäure dabei eine Rolle spielt: denn erstens ist bei Gicht die tägliche Ausscheidung der Harnsäure im Urin oft in typischer Weise gestört; dann bildet die Harnsäure den Hauptbestandteil der gichtischen Ablagerungen, die in der Haut, in den Gelenken, in den Nieren gefunden werden, und vor allem ist sie im Blute des Gichtikers gegenüber der Norm in deutlich nachweisbarer Weise vermehrt.

---

1) S. Cohn, Die Bedeutung des Natriums und Kaliums für die Entstehung und Heilung der Gicht mit Berücksichtigung des Radiums, nach Tierversuchen. Berliner klinische Wochenschrift 49. Jahrg., Nr. 12, 1912.

Es ist das Verdienst von Brugsch und Schittenhelm, letztere Tatsache erkannt und zur wesentlichen Bedingung für die Diagnose Gicht erhoben zu haben: »daß sich der Gichtiker prinzipiell vom Gesunden und Arthritiker dadurch unterscheidet, daß er auch bei fleischfreier Kost — also bei Ausschaltung der exogenen Harnsäurebildung — Harnsäure in deutlich nachweisbaren Mengen in seinem Blute beherbergt«; während der Gesunde nur nach Fleischmahlzeiten nachweisbare Mengen von Harnsäure (mehrere Milligramme pro Kubikzentimeter) im Blute aufweist.

Eine solche Vermehrung des Gehaltes des Blutes an Harnsäure kann bedingt sein:

1. durch vermehrte Bildung,
2. durch verlangsamte Zerstörung,
3. durch verlangsamte Ausscheidung.

Je nachdem das eine oder das andere dieser ätiologischen Momente im Vordergrunde des Krankheitsbildes steht, müssen verschiedene Formen der Gicht resultieren; eine Tatsache, welche auch durch die neueren klinischen Erfahrungen bestätigt wird; diese haben dazu geführt, verschiedenen Formen der Stoffwechselgicht eine (primäre) Nierengicht gegenüberzustellen.

Die Nieren, das Ausscheidungsorgan der für den Organismus überflüssigen Harnsäure, spielen aber nicht nur bei der renalen Form der Gicht primär eine wichtige Rolle, indem sie durch Alkohol-, chronische Bleivergiftung oder die diesen ätiologischen Momenten gleichgesetzte »gichtische Dyskrasie« geschädigt und schwer verändert in ihrer sekretorischen Funktion stark beeinträchtigt werden. Auch bei den übrigen Formen kommt es durch Überproduktion von Harnsäure leicht zu einer übermäßigen Beanspruchung der Nieren für die Harnsäureausscheidung und dadurch sekundär zu einer relativen Harnsäureinsuffizienz. »Je mehr die Störung der Nieren in den Vordergrund tritt, um so mehr gewinnt die Urikämie den Charakter einer Retentionsurikämie, so daß für die als Nierengicht bezeichnete Form die renale Harnsäureinsuffizienz physiologisch-pathologisch das wesentliche Syndrom darstellt.« (Brugsch und Schittenhelm.)

Diese Störungen der Nierenfunktion finden ihren Ausdruck in Veränderungen des normalen Baues der Niere: es entsteht das, was man in seinem fertigen Zustande kurzweg als »Gichtniere« bezeichnet, eine kleine, rote Schrumpfniere mit chronischer, diffus indurierender Nephritis (Granularatrophie); und es entwickeln sich besonders in den Markkegeln Uratablagerungen, Herde von Mono-

natriumurat, die entweder als einzige gichtische Nierenveränderung für sich allein oder zusammen mit der spezifischen »Gichtniere« vorkommen sollen, aber auch — selbst bei ausgesprochener Gicht — ebenso wie die Induration ganz fehlen können.

Eben dieses außerordentlich verschiedenartige Verhalten der Nieren bei der Gicht hat bei dem völligen Fehlen wirklich positiven Wissens über die eigentlichen Ursachen der gichtischen Diathese die einander widersprechendsten Theorien veranlaßt, und bis zum heutigen Tage hat keine sich allgemeine Anerkennung verschaffen können.

Ähnlich steht es mit einer anderen Erkrankung, die durch das bindende Glied der Harnsäure mit der vorigen zusammenhängt, dem Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Er findet sich bei einer so großen Zahl aller menschlichen Neugeborenen, die in den ersten Lebenswochen auf den Sektionstisch kommen, daß man ihn als eine physiologische Erscheinung angesprochen hat.

Auch bei mehrjährigen Kindern findet man gelegentlich diese typischen meist goldgelben Harnsäurekonkremente, die als große zylindrische Massen die Ausführungsgänge in den Nierenpapillen ausfüllen, und selbst bei Erwachsenen (Leukämie) sind sie als seltener Befund erhoben worden. Bemerkt sei hier auch, daß Pohl [erwähnt bei Spiegelberg[1])] in den zufällig in seine Hände gelangten Nieren eines nur wenige Wochen alten Affen typische Harnsäureinfarkte gefunden hat.

Man hat sie erklären wollen durch gesteigerte Harnsäurebildung infolge einer Steigerung des Stoffwechsels in den ersten Lebenstagen, die durch die Atmung, Wärmeregulierung und Nahrungsaufnahme zweifellos eintritt In der Tat konnte auch nachgewiesen. werden, daß der Säuglingsharn während der Infarktsperiode einen weit höheren Harnsäuregehalt hat als später; aber es bleibt dabei unverständlich, warum er nur bei einem, wenngleich so ansehnlichen Bruchteile der Neugeborenen auftritt, und warum er bei vielen Tieren (Hunden, Kaninchen) nicht beobachtet wird.

Ferner hat Uffenheimer[2]) gezeigt, daß bei gewissen konstitutionellen Störungen im Kindesalter, die dem Arthritismus nahestehen, die Harnsäureausscheidung Ähnlichkeit zeigt mit der des Gichtikers.

---

1) Spiegelberg, Über den Harnsäureinfarkt bei Neugeborenen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 41.

2) Uffenheimer, »Arthritismus im Kindesalter und Harnsäureausscheidung«. Monatsschrift für Kinderheilkunde Bd. X.

Und so gilt auch heute noch als zu Recht bestehend, was vor nunmehr 15 Jahren Minkowski in seinen »Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren« schrieb: »Ehe man daran gehen darf, sich klarere Vorstellungen über die Vorgänge bei der normalen Bildung und Ausscheidung der Harnsäure oder gar über ihr Verhalten bei den pathologischen Ablagerungen im Organismus zu bilden, wird jedenfalls die Summe der ermittelten Tatsachen noch wesentlich gesteigert werden müssen.«

Als Versuch in diesem Sinne, einen weiteren Beitrag zu dem Tatsachenmaterial zu liefern, das zum Verständnis der komplizierten Stoffwechselvorgänge bei der Gicht und dem Harnsäureinfarkt der Neugeborenen als Grundlage dienen kann, ist auch die vorliegende Arbeit aufzufassen.

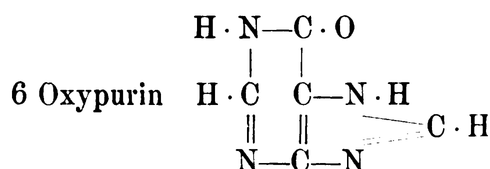
Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ponfick, meinen ergebensten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit und vor allem für das dauernd rege Interesse, das er jederzeit allen meinen Untersuchungen entgegengebracht hat, und nicht zuletzt für das weitgehende Entgegenkommen, welches mir erst die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Vorausgesetzt für die auszuführenden Experimente ist die Vermehrung des Blutgehalts an Harnsäure; sie läßt sich nach den Ergebnissen der Literatur auf zwei ganz verschiedenen Wegen erreichen:

1. Durch direkte oder indirekte Einführung gelöster oder aufgeschwemmter Harnsäure in die Blutbahn,

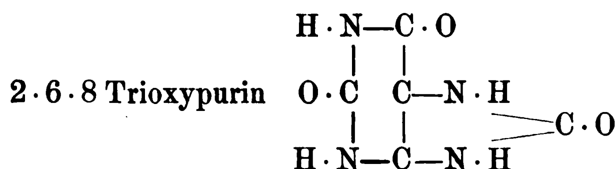
2. durch Fütterung mit Nukleinsäure oder ihren Spaltprodukten, deren Stoffwechselendprodukt, neben Allantoin bei manchen Tieren, die Harnsäure darstellt.

Auf diesem Wege gelang es 1898 Minkowski[1]) zum erstenmal, durch Verfütterung von Hypoxanthin



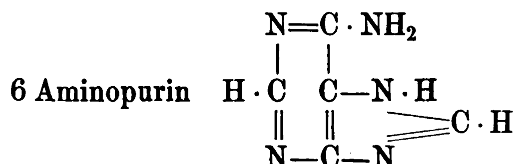
1) Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 41.

beim Hund und beim Menschen eine Ausscheidung nicht präformiert eingeführter, sondern im Stoffwechsel entstandener Harnsäure

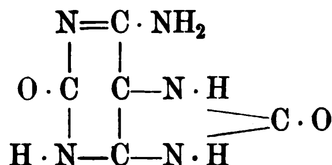


in den Nieren experimentell hervorzurufen.

Ferner konnte er durch Verfütterung von Adenin



an Hunde in deren Nieren krystallinische Ablagerungen erzeugen, welche mit den bei direkter Harnsäureinjektion erhaltenen große Ähnlichkeit hatten; sie ergaben gleichfalls die Murexidprobe, erwiesen sich jedoch nachträglich als 6 Amino-2·8 Dioxypurin



also als ein direktes Oxydationsprodukt des Adenins ganz analog der Oxydation des Hypoxanthins zu Harnsäure[1]).

Ich selbst habe nach dem Vorbilde der meisten anderen Untersucher (ich nenne nur die Namen Heidenhain, Damsch, Ebstein und Nicolaier, Aschoff) den erstgenannten Weg der Einführung gelöster Harnsäure in die Blutbahn vorgezogen; denn er bietet neben der größeren Bequemlichkeit und Sicherheit noch den nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß man die Harnsäuredosis, um die man das Blut anreichern will, im wahrsten Sinne des Wortes genau abwägen kann.

Und zwar injizierte ich bei der Mehrzahl meiner Versuche (mit zwei Ausnahmen) die Harnsäure in gelöster Form intravenös, weil sich auf diese Weise leicht und sicher der Zeitpunkt bestimmen läßt, an dem die ganze Dosis ins Blut eintritt.

1) Minkowski, Über die Umwandlung der Purinkörper im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 28; derselbe, Die Gicht, 1903, S. 231 ff.

Die so in die Blutbahn gebrachte Harnsäure hat bis zu ihrer Elimination aus dem Organismus im Urin drei verschiedene Medien zu passieren, und in allen dreien können daher auch die Bedingungen für ihre geformte Ausscheidung liegen; es sind dies:

1. das Blut und die übrigen Gewebssäfte, in denen sie dem Einfluß des Stoffwechsels unterliegen kann,

2. die Nieren, in denen sie zur Ausscheidung gelangt,

3. der Urin, in den hinein sie in gelöster oder fester Form ausgeschieden wird.

Daß dem Urin als solchem auf Grund seiner verschiedenartigen Zusammensetzung und Konzentration ein wesentlicher Einfluß hierbei nicht zugesprochen werden kann, ist durch die bereits erwähnten Untersuchungen von Minkowski an Säugetieren sichergestellt.

Es würden also die Ursachen für die geformte Harnsäureausscheidung in den beiden übrig bleibenden Organen, dem Blute bzw. den Gewebssäften und den Nieren zu suchen sein. Da ich mir aber von vornherein bewußt war, daß bei der kurzen zur Verfügung stehenden Zeit und bei der Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, die Veränderungen im Blut auch nur einigermaßen einwandfrei zu verfolgen, eine erschöpfende Behandlung des Themas nicht durchführbar sein konnte, so habe ich mein Hauptaugenmerk auf genaue Untersuchung der Nieren gerichtet und nur mit einer Versuchsreihe (Entziehung von Natrium) die in den Gewebssäften lokalisierten Bedingungen berührt.

Was nun die Nieren betrifft, so sind bereits eine ganze Reihe von Versuchen von verschiedenen Autoren ausgeführt worden mit dem Ergebnis, daß sich unter normalen Verhältnissen bei Kaninchen und Hunden durch entsprechend große Dosen injizierter Harnsäure geformte Ausscheidungen derselben regelmäßig schon in sehr kurzer Zeit erzielen lassen.

Bezüglich der dabei erhaltenen Bilder und ihrer Deutung haben sich jedoch mannigfache Differenzen und Widersprüche ergeben. Vollends Untersuchungen über geformte Ausscheidungen der Harnsäure bei experimentellen Organschädigungen liegen nur spärlich vor.

Es galt daher

1. durch Vergleichung der bereits vorhandenen Versuche untereinander und mit eigenen in gleicher Weise auszuführenden eine Entscheidung nach der einen oder anderen Richtung zu treffen,

2. durch Erzeugung pathologischer Verhältnisse neue Versuchsbedingungen zu schaffen.

Dieser Zweiteilung entspricht auch die Anordnung meiner Versuchsreihen, über die ich zunächst einen ganz kurzen Überblick geben will:

A. Harnsäureinjektionen am normalen Tier.

Gruppe I: Variation der in die Blutbahn eingeführten Harnsäuremengen und der Dauer ihrer Einwirkung

a) bei intravenöser Injektion,

b) bei subkutaner Injektion,

c) bei intravenöser Injektion und gleichzeitiger Vitalfärbung.

B. Harnsäureinjektionen bei gleichzeitig gesetzten pathologischen Veränderungen.

Gruppe II: Harnsäureinjektionen bei gleichzeitiger einseitiger temporärer Ureterunterbindung.

Gruppe III: Harnsäureinjektionen nach partieller temporärer Arterienunterbindung (anämische Nekrosen).

Gruppe IV: Harnsäureinjektionen bei Phosphorvergiftungen.

Gruppe V: Harnsäureinjektionen bei Sublimatvergiftungen.

Gruppe VI: Harnsäureinjektionen bei starker Natriumentziehung durch Reisfütterung.

Ehe ich an die genauere Besprechung der Versuchsreihen gehe, seien mir einige allgemeine und technische Vorbemerkungen gestattet:

Als Versuchstiere dienten, wie schon erwähnt, halberwachsene bis ausgewachsene Kaninchen und bei drei Versuchen (8, 9 und 10) junge Hunde im Alter von 5—7 Wochen.

Zur Lösung der Harnsäure benutzte ich zunächst eine 5%ige Piperazinlösung, bei allen späteren Injektionen eine 10%ige Piperazinlösung, die geringere Injektionsmengen ermöglichte, 5—15 ccm, je nach der verwendeten Harnsäuredosis.

Die so gewonnene Lösung wurde — mit Ausnahme von wenigen Injektionen in die freigelegte Vena jugularis — in eine Ohrvene injiziert, ein Eingriff, der gar keine Asepsis erfordert und dem Tiere kaum einen Tropfen Blut kostet. Die Injektionen wurden auch im allgemeinen gut vertragen bis auf wenige Fälle, wo das Tier während oder sofort nach der Injektion unter krampfartigen Zuckungen und starker Atemnot rasch verendete. Bei der Sektion dieser Tiere fanden sich Blutkoagula im rechten Ventrikel, zahlreiche zirkumskripte Blutungen in den Lungen und

Embolien der A. basilaris cerebri. Auch Aschoff[1]) berichtet, daß von seinen fünf Versuchstieren zwei auf dieselbe Weise bei der Injektion starben. Man darf dies wohl auf eine Embolie zurückführen, die durch die alkalische Lösung, welche das Piperazin darstellt, im Blute hervorgerufen worden ist; an eine toxische Wirkung der dabei injizierten Harnsäure darf kaum gedacht werden, da die Injektionen der gleichen und geringeren Menge einer 10%iger Piperazinlösung allein weit häufiger zu demselben tödlichen Ausgang führte (es starben bei dem Versuch, 10 ccm 10%igen Piperazins zu injizieren, nacheinander zwei Tiere, und erst durch Herabsetzung der Injektionsmenge auf 6 ccm gelang es, ein Tier am Leben zu erhalten).

Um Material zu sparen, wurden im allgemeinen die Nieren verschieden lange im Körper belassen. Die Exstirpation durchweg der linken Niere, die durch ihre freiere Lage im Körper bequemer erreichbar ist, wurde in folgender Weise bei tiefer Äthernarkose vorgenommen: Spaltung der Haut und der Fascia lumbodorsalis über dem Quadratus lumborum durch zwei nicht übereinander liegende Schnitte vom Rippenbogen aus caudalwärts 6 cm weit; Freilegen der Niere durch einen 2 cm langen Muskelschnitt und Herausdrücken derselben durch Druck von außen; nach stumpfem Zurückschieben des Peritoneums lassen sich Gefäße und Ureter leicht isolieren und nach doppelter Unterbindung von der Niere abschneiden. Nach Reposition der freien Stümpfe und Reinigung der Wundflächen werden Faszie und Haut durch je eine Knopfnaht verschlossen und die Nahtstelle mit Jodoform bestäubt. Eine Infektion ist nie eingetreten.

Getötet wurden die Tiere durch Verblutenlassen oder durch Genickschlag.

Sofort darauf würde die Sektion ausgeführt und der in der Harnblase enthaltene Urin mikroskopisch und chemisch untersucht.

Auch vom lebenden Tiere wurden Urinproben entnommen durch Ausdrücken der Harnblase und durch Auffangen spontan entleerten Urins.

Von den dekapsulierten Nieren wurden kleinere Stücke aus verschiedenen Teilen des Markes und der Rinde teils sofort auf dem Gefriermikrotom geschnitten, um auf Fett und sonstige Veränderungen zu untersuchen, die durch die Härtung verschwinden konnten; teils wurden sie in mehrfach gewechseltem Alcohol absolutus oder in dem von Carnoy angegebenen Gemisch (Alcohol. absol. 6 Teile, Chloroform 3 Teile, Eisessig 1 Teil) 2 Stunden lang, dann in Alcohol absol. 1½—2 Tage lang fixiert und entwässert und über Alkohol-Chloroform, reines Chloroform, Chloroform-Paraffin im Brutschrank, Paraffin 45 im Paraffinschrank in Paraffin 56 übergeführt und ausgegossen. Die Schnitte wurden teils ungefärbt untersucht, teils gefärbt; zur Färbung dienten alkoholische Lösungen von Fuchsin und Vesuvin, die die Harnsäurekonkremente nur wenig auflösten, ferner Hämatoxylin, gewöhnliche Giesonfärbung und die Weigertsche Modifikation derselben.

Sämtliche Farben wurden nach den Vorschriften von Schmorl[1]), »Pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden« dargestellt.

---

1) Aschoff, Histologische Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Verhandlungen der Deutschen patholog. Gesellschaft, 2. Tagung 1900.

Färbungsversuche mit saurem alkoholischem Karmin und Safranin, die mir für die Erhaltung der harnsauren Konkremente geeignet erschienen, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis.

Ebenso erschien die zur Konservierung der Harnsäure versuchte Härtung in Formalindämpfen nicht völlig einwandfrei.

Zum Vergleiche wurden noch Nieren verschiedener Vögel und von 14 Neugeborenen mit Harnsäureinfarkt auf dieselbe Weise konserviert und untersucht.

A. Harnsäure-Injektionen am normalen Tier.

Gruppe I.

a) bei intravenöser Injektion.

Versuch 1.

Kaninchen von 1650 g erhält 0,4 g Harnsäure in 20 ccm 5 $^0/_0$ iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,24 g Harnsäure pro Kilogramm).

22 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

45 Minuten nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren in Mark und Rinde zahlreiche weiße Stippchen und Streifen, rechts mehr als links.

Mikroskopischer Befund: Rechts und links: Am ungefärbten Präparate größere Konkrementhaufen innerhalb der Kanälchen des Markes und der Rinde, die aus kleineren und größeren Sphärolithen bestehen; die letzteren zeigen mehr oder weniger eine radiäre Streifung und konzentrische Schichtung, so daß sie mit dem Querschnitte eines Baumstammes große Ähnlichkeit haben. Sie sind hellglänzend, von schwach gelber Farbe und sehr wechselnder Größe, von den kleinsten Gebilden an, die eine Struktur kaum erkennen lassen, bis zu solchen von weit über Zellgröße. Abgestoßene Epithelien und Kernreste sind so gut wie gar nicht innerhalb der Kanälchen zu finden; abgeplattete Epithelien im Mark, besonders auch in den Kanälchen, die von den Sphärolithenzylindern ausgefüllt sind. Rechts stärkere Konkrementzylinder.

Die von Ebstein und Nicolaier[2]) geschilderten und auch bei Aschoff in großer Menge gefundenen Uratzellen, gequollene glänzende Epithelien, die mit einem oder mehreren Sphärolithen erfüllt sind, sind in dieser Form nur sehr spärlich in einzelnen Rindenkanälchen vorhanden.

Dagegen findet sich an und innerhalb der Epithelien der gewundenen Kanälchen und Schleifen reichlich die von Aschoff[3]) beschriebene fein-

---

1) Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden 1907.

2) Ebstein und Nicolaier, Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows Archiv Bd. 143, 1906.

3) Aschoff, Histolog. Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellschaft II, 1900.

körnige Ausscheidung, die aus kleinsten strukturlos erscheinenden hellgelben glänzenden Körnchen besteht.

Die Glomeruli erscheinen vollkommen intakt, ebenso die Epithelien der gewundenen und übrigen Harnkanälchen bis auf geringe Abplattung bei erweitertem Lumen.

Ferner fallen am ungefärbten Präparate schon bei mittelstarker Vergrößerung feinste schwarze Punkte ins Auge, die, in großer Menge über die ganze Niere zerstreut, bald dichtere, bald dünnere Herde bilden; diese wechseln mit Bezirken ab, in denen sehr hellglänzende Kerne aus dem Gesichtsfeld hervortreten. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß diese schwarzen Pünktchen aus mehreren braunschwarzen bis fast ganz schwarz erscheinenden feinsten Körnchen bestehen, die innerhalb der Zellkerne von Epithelien aller Kanälchensysteme ohne Unterschied liegen; auch die Kapillarendothelien der Glomerulusschlingen und eine große Zahl von Bindegewebszellen zeigen derartige Bildungen in ihren Kernen.

Bei genauerer Durchsicht der Zellkerne am ungefärbten Präparat mit stärkster Vergrößerung zeigt es sich, daß man mehrere verschiedene Stadien unterscheiden kann.

1. Stadium: Kerne, die im Gegensatz zu den im ungefärbten Präparate mattgrauen und sich von dem umgebenden Zellprotoplasma nur wenig durch leichte Randkonturen abhebenden normalen Kernen hellglänzend erscheinen, scharf und deutlich von dem Zellprotoplasma abgegrenzt.

2. Stadium: Kerne, ebenso glänzend wie die vorigen, die aber im Innern kleinste leicht gelb glänzende, zunächst noch durchsichtig erscheinende Körnchen in verschiedener Anzahl (1, 2—4 und 5) aufweisen.

3. Stadium: Kerne, mit den vorhin bereits beschriebenen undurchsichtigen Körnchen; diese sind im Kerninnern unregelmäßig angeordnet, ohne ihn im allgemeinen wesentlich zu deformieren, bald diffus im ganzen verfügbaren Raume, bald mehr in einer Längsrichtung, halbmondförmig oder in gerader Linie, besonders bei den ovalen und spindelförmigen Kernen; sie liegen oft zu mehreren dicht aneinander, so daß nur kleine Reste des Kernes noch sichtbar bleiben; die Form der einzelnen Körnchen scheint im allgemeinen, so weit man es bei ihrer geringen Größe beurteilen kann, unregelmäßig, kantig zu sein.

4. Stadium: Kerne, die, lückenlos mit solchen dunklen Massen erfüllt, schwarzbraun bis schwarz erscheinen, je nach der Intensität des durchfallenden Lichtes; im durchfallenden Licht ist die körnige Zusammensetzung der bei mittlerer Vergrößerung fast homogen erscheinenden Masse deutlich nachweisbar. Im auffallenden Licht erscheinen sie ebenso wie die unter 3 beschriebenen Körnchen rein weiß glänzend.

Alle diese Veränderungen innerhalb der Kerne verschwinden völlig, sobald man versucht, ein gefärbtes Präparat herzustellen, selbst bei Benutzung der nur wenig Wasser enthaltenden alkoholischen Vesuvin- und Fuchsinlösungen. Schon der geringe Wassergehalt des 95 % igen Alkohols genügt bei einer Einwirkung von 10 Minuten auf die mit Xylol entparaffinierten Schnitte, um die meisten Körnchen zur Auflösung zu bringen.

Da diese Veränderungen innerhalb der Kerne sich bei der Mehrzahl meiner Versuche finden, so will ich die so veränderten Zellkerne weiterhin kurz als »körnchenhaltige Kerne« bezeichnen.

Versuch 2.

Kaninchen von 2400 g erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,17 g Harnsäure pro Kilogramm).

12 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

17 Minuten nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: Rechte und linke Niere zeigen in Mark und Rinde zahlreiche weiße Stippchen und Streifen, weniger als bei Versuch 1.

Der aus der Blase entnommene Urin (schwach alkalisch) enthält kein Eiweiß, aber ein sehr reichliches weißes Sediment, daß die Murexidprobe und die mikroskopische Untersuchung als harnsäurehaltig erweist, aus reichlichen Sphärolithen und Sedimentum lateritium bestehend.

Mikroskopischer Befund: Wie bei 1, nur weniger und kleinere Sphärolithe, fast gar keine Uratzellen und deutliche Stauung in allen Gefäßen.

Versuch 3.

Kaninchen von 2500 g erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,17 g Harnsäure pro Kilogramm).

1 Stunde nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren derselbe Befund wie bei 1.

Der frisch aus der Blase genommene Urin enthält wenig Sphärolithe und etwas Sedimentum lateritium; kein Albumen.

Mikroskopischer Befund: Rechts und links: Mäßig körnchenhaltige Zellkerne, reichlicher in der Rinde, herdweise abwechselnd mit glänzenden Zellkernen.

Wenig Uratzellen, wandständig in den gewundenen Kanälchen und Schleifen.

Sehr reichliche feinkörnige Abscheidung am freien Saum der Tubuli contorti; feinste Körnchen bis kleinere Sphärolithe im Innern der Zellen und frei im Lumen.

Die Zellen, welche die eben beschriebenen Körnchen und kleinen Sphärolithe in sich bergen, zeigen jedoch nicht den starken Glanz der »Uratzellen« und werden bei Vesuvinfärbung nicht braun gefärbt.

Die typischen Uratzellen, die sich auch hier und da losgelöst frei im Lumen finden, sind im ungefärbten Präparate stark glänzend, bei Vesuvinfärbung vollkommen braun tingiert und lassen in ihrer Mitte deutlich ein oder mehrere gelbliche Sphärolithe erkennen.

Einzelne Sphärolithe und größere Anhäufungen von ihnen in erweiterten Kanälchen der Rinde und vor allem des Markes.

Wenige Rindenkanälchen ganz nackt, im allgemeinen nur geringe Epitheldefekte.

Versuch 4.

Kaninchen von 1550 g erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene injiziert (0,26 g Harnsäure pro Kilogramm).

25 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

2½ Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Beide Nieren zeigen auf dem Durchschnitt deutlich weiße Streifen und Punkte.

Im Urin wenig Sphärolithe und Sedimentum lateritium. Album. negat.

Mikroskopischer Befund: Der ganze Schnitt ist wie übersät mit zahllosen körnchenhaltigen Zellkernen, die links im Mark, rechts in der Rinde reichlicher vorhanden sind.

Linke Niere: Uratzellen in wenigen Kanälchen, meist im ganzen Umfang des Kanälchens. Auch einige große blasige Zellen mit vielen kleinsten dunklen Körnchen im Zellinnern (große Uratzellen Ebsteins?).

Größere Sphärolithe spärlich, kleine in größeren Mengen frei im Lumen zu dicken Zylindern vereinigt.

Reichlich feinkörnige Abscheidungen am freien Epithelsaum, kleine, gelb glänzende Körnchen von derselben Größe im Zellinnern einer Reihe von Epithelien der gewundenen Kanälchen und Schleifen.

Epithelien der Rinde teilweise ausgefallen, zahlreiche zystisch erweiterte Kanälchen mit platt gedrückten Zellen.

Vereinzelte hyaline Zylinder, die mit Sphärolithen besetzt sind.

Rechte Niere: Wie linke, nur weniger Konkrementzylinder; sie liegen mehr im Übergangsteil vom Mark zur Rinde und im Mark selbst und bestehen fast nur aus kleineren Körnchen; die Rinde selbst ist ganz frei davon.

In den Epithelien der gewundenen Kanälchen teilweise zahlreiche, allerfeinste, bei stärkster Vergrößerung gerade noch sichtbare schwarze Pünktchen diffus im Protoplasma.

Die körnchenhaltigen Zellkerne sind so zahlreich, daß man sie in der Rinde schon makroskopisch als feine weiße Trübung erkennen kann.

Versuch 5.

Kaninchen von 1300 g erhält 0,2 g Harnsäure in 8 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene injiziert (0,15 g Harnsäure pro Kilogramm).

2 Stunden nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

5 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren reichlich weiße Streifen und Stippchen.

Der schwach alkalische Urin zeigt Spuren von Eiweiß und ein geringes Sediment aus wenig Sphärolithen, Sedimentum lateritium, reichlich großen und wenig dünneren gekörnten Zylindern bestehend.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne«, inselweise abwechselnd mit glänzenden Kernen.

Wenig Uratzellen; reichlich kleinere Sphärolithe, feinkörnige Ablagerung am freien Epithelsaum und große Konkrementzylinder aus feinsten Körnchen und kleinen Sphärolithen zusammengesetzt.

Vereinzelte Rindenkanälchen ganz ausgefallen; in den geraden Kanälchen keine Epitheldefekte, vereinzelte Epithel- und Kerntrümmer in ihrem Lumen.

Rechte Niere: Wie linke, aber weniger »körnchenhaltige Zellkerne«; sehr große, lange Zylinder feinsten Konkrements besonders im Mark, teil-

weise zu scholligen Massen verbacken; gar keine ausgebildete Sphärolithe mehr.

Versuch 6.

Kaninchen von 1300 g erhält 0,1 g Harnsäure in 6 ccm 10 %iger Piperazinlösung in die Ohrvene injiziert (0,08 g Harnsäure pro Kilogramm).

2 Stunden nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

5 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren auf dem Durchschnitte vereinzelte weiße Streifchen auf Rinde und Mark, besonders an den beiden Polen.

Urin schwach alkalisch, enthält sehr wenig Sedimentum lateritium und wenige gekörnte Zylinder.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne«, reichlicher in der Rinde.

Sehr wenig Uratzellen; wenig feinkörnige Abscheidungen; wenig kleinste Sphärolithe.

Vereinzelte Kanälchen völlig nackt, im übrigen fast keine Zelldefekte.

Reichlich feinkörnige Konkrementzylinder in Rinde und Mark.

Rechte Niere: Keine »körnchenhaltigen Zellkerne« mehr; kleine, feinkörnige Konkrementzylinder in Rinde und Mark, spärliche feinkörnige Abscheidung am freien Epithelsaum; keine Sphärolithe.

Auffallend viele stark dilatierte Harnkanälchen in Rinde und Mark (bis über Glomerulusdicke) mit plattgedrückten Epithelien; nur wenige zeigen Zelldefekte.

Versuch 7.

Kaninchen von 1350 g erhält 0,05 g Harnsäure in 5 ccm 10 %iger Piperazinlösung in die Ohrvene injiziert (0,04 g Harnsäure pro Kilogramm).

30 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

2 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Beide Nieren zeigen eine etwas hellere Farbe als normal, aber keine makroskopischen Zeichen von Harnsäure-Ablagerungen.

Der sehr konzentrierte Urin ist von alkalischer Reaktion und besteht über die Hälfte aus einem dicken, flockigen, gelben Sediment, das keine Murexidprobe gibt; mikroskopisch besteht es aus langen dünnen Zylindern feinster hellglänzender Körnchenreihen, die durch ein kaum sichtbares, durchscheinendes Substrat miteinander verbunden sind; im auffallenden Licht erscheinen die Körnchen weiß glänzend; keine Sphärolithe.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Sehr reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, auch in den Endothelien der Glomeruli; viel glänzende Kerne; keine Spuren von Konkrementen.

Leichte Erweiterung einzelner Kanälchen, im übrigen völlig normale Niere.

Rechte Niere: Völlig normal, auch keine »körnchenhaltigen Zellkerne« mehr.

Versuch 8.

Hund von 1300 g (5 Wochen alt) erhält 0,3 g Harnsäure in 8 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,23 g Harnsäure pro Kilogramm).

12 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

25 Minuten nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Linke Niere o. B. Rechte Niere: Wenige weiße Streifen im Mark.

Der aus der Blase entleerte, schwach saure Urin enthält wenig Eiweiß und reichlich Sediment, das eine positive Murexidprobe ergibt; es besteht aus Sphärolithen und zahlreichen feinsten Kalkkristallen.

Im filtrierten und angesäuerten Urin scheiden sich beim Stehen schöne Harnsäurekristalle in Wetzstein- und Kammform an der Wand des Reagenzglases aus.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Geringe Anhäufung feinkörniger Ausscheidung, besonders in den Rindenkanälchen; einige Harnkanälchen dilatiert.

Rechte Niere: Wie links und besonders im Mark größere Konkrementzylinder, aus feinsten Körnchen und kleineren Sphärolithen bestehend.

(Das Fehlen der »körnchenhaltigen Zellkerne« ist vielleicht auf die Härtung in Formalindämpfen zurückzuführen.)

Versuch 9.

Hund von 1200 g (6 Wochen alt) erhält 0,4 g Harnsäure in 8 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,32 g Harnsäure pro Kilogramm). $9^1/_2$ Uhr vormittags.

Am Nachmittag bekommt er starke krampfartige Zuckungen; der nachmittags 4 Uhr gelassene Urin enthält Eiweiß und wenig Sphärolithe. Am nächsten Morgen ist er wieder leidlich normal.

3 Tage nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

Exstirpationswunde verheilt reaktionslos; nach weiteren 3 Tagen erhielt er 0,3 g Harnsäure in 8 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis der anderen Seite (0,25 g Harnsäure pro Kilogramm bei nur einer Niere).

Nach 4 Stunden beginnen Krämpfe, die allmählich immer stärker werden.

Zwei Urinproben ergeben alkalische Reaktion, wenig Sediment aus spärlichen, aber gut ausgebildeten Sphärolithen, Eiweiß vorhanden.

8 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Bauchhöhle frei von Flüssigkeit; nur geringe Verklebung des Peritoneums mit dem Omentum majus in der Gegend des bei der Exstirpation eröffneten Bauchfelles.

Rechte Niere zeigt ebenso wie die linke Niere keine Spuren von Harnsäure.

Mikroskopischer Befund: Keine Konkremente, keine »körnchenhaltigen Zellkerne«; in Mark und Rinde sehr zahlreiche, leicht glänzende Epithelkerne, besonders in den Kapillarendothelien der Glomeruli; rechts ausgesprochener als links.

Einzelne Ausführungsgänge der rechten Niere weisen durchgehende Epitheldefekte auf; sonst keine Veränderungen.

Versuch 10.

Hund von 1400 g (7 Wochen alt) erhält 0,5 g Harnsäure in 11 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis injiziert (0,36 g Harnsäure pro Kilogramm).

20 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

$1^1/_2$ Stunde nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Der $^1/_2$ Stunde nach Injektion entleerte Urin ist von alkalischer Reaktion, zeigt Spuren von Eiweiß und geringes weißes Sediment, aus wenig Sphärolithen und Harnsäurekristallen mit vereinzelten verfetteten Epithelien vermischt bestehend; nach Zusatz von Säure scheiden sich aus dem filtrierten Urin zahlreiche Harnsäurekristalle aus.

Sektion: Beide Nieren zeigen auf dem Durchschnitte zahlreiche weiße Streifen und Stippchen in Mark und Rinde.

Der aus der Blase entleerte Urin zeigt denselben Befund wie der vorige.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere ist wie übersät mit unzähligen »körnchenhaltigen Zellkernen«; fast alle Kerne sind mit einem oder mehreren Körnchen ausgefüllt, der Rest zeigt starken Glanz; kleinere schwarze Pünktchen auch diffus im Zellinnern und am Zellrande, besonders zahlreich am basalen. (Vergl. Versuch 4.)

Reichlich Uratzellen mit 1, 2, gelegentlich auch 3 Sphärolithen in ihrem Innern.

Zahlreiche schön ausgebildete große und kleinere Sphärolithe extrazellulär innerhalb der Mark- und Rindenkanälchen in kleineren und größeren Haufen, mit Zelltrümmern und losgelösten Kernen vermischt.

Große, dicke Zylinder aus feinsten Körnchen bis zu großen Sphärolithen bestehend, mit desquamierten Epithelien vermengt in erweiterten Kanälchen des Markes und der Rinde.

In der Rinde vereinzelte nackte Kanälchen und größere epithellose Cysten bis zu weit über Glomerulusdicke.

Rechte Niere: Wie linke, nur weniger »körnchenhaltige Zellkerne«, inselweise abwechselnd mit mehr glänzenden Kernen.

Noch mehr große und regelmäßige Sphärolithe besonders im Mark.

Versuch 11.

Kaninchen von 2300 g erhält am

1. Tage 0,5 g Harnsäure,
3. Tage 0,5 g Harnsäure,
6. Tage 0,4 g Harnsäure

in die Ohrvene injiziert (0,22 g beziehungsweise 0,19 g Harnsäure pro Kilogramm).

Sofort nach der Injektion war das Tier den ganzen Tag über sehr matt und lag gewöhnlich regungslos am Boden; über Nacht erholte es sich jedoch wieder und fraß auch am nächsten Morgen bereits. Am Morgen des 8. Tages wurde es tot, aber noch lebenswarm vorgefunden und sofort seziert.

Sektion: In beiden Nieren sehr reichlich weiße Streifen und Stippchen, besonders stark im Mark.

Der aus der Blase entnommene Urin enthält kein Eiweiß, keine Sphärolithe, wenig Sedimentum lateritium, vereinzelte schollige und granulierte Zylinder und desquamierte verfettete Epithelien.

Mikroskopischer Befund: In beiden Nieren sehr reichlich »körnchenhaltige Zellkerne« und viel glänzende; Konkrementzylinder in der Rinde spärlich, reichlicher im Mark, wo sie große, lange Würste bilden; sie bestehen fast nur aus feinsten Körnchen bis zu kleineren Sphärolithen.

Alle Sphärolithe zeigen nicht mehr die scharfen Konturen wie sonst gewöhnlich, sondern sind verwaschen, teilweise zusammengebacken, mit unregelmäßigen Rändern und von matter, schmutzig gelbgrauer Farbe.

Die Epithelzellen des Markes sind gut erhalten, die der Rinde hier und da reihenweise fehlend; zahlreiche erweiterte Kanälchen und stark erweiterte mit Blut gefüllte Venen.

Keine Uratzellen nachweisbar.

b) Bei subkutaner Injektion.

Versuch 12.

Kaninchen von 1600 g erhält innerhalb von $2^1/_2$ Monat jeden dritten Tag (nur wenige Male wurde 1 Tag ausgelassen) im ganzen 21 Injektionen von 0,5 g Harnsäure in 15 ccm $10^0/_0$iger Piperazinlösung gelöst (0,31 g Harnsäure pro Kilogramm). Die ersten 3 Injektionen wurden in die Ohrvene verabfolgt; da jedoch beide Ohren stark ödematös und entzündet wurden, mußten alle weiteren Injektionen subkutan verabfolgt werden; die injizierten Mengen wurden innerhalb einer halben bis einer Stunde resorbiert und hinterließen Verwachsungen und Nekrosen des subkutanen Gewebes, so daß schließlich die ganze Rückenhaut an der Unterlage adhärent wurde.

Das Tier war während der ganzen Zeit leidlich munter und fraß gut, so daß es an Gewicht nur wenig verloren hat.

In dem des öfteren untersuchten Urin fand sich, auch noch am 4. Tage nach der Injektion, ein sehr reichliches, dickflockiges Sediment von ockergelber Farbe, welches mikroskopisch aus unzähligen feinen, langen Zylindern bestand, die von mehreren Reihen feinster gelb glänzender, durch ein durchsichtiges Substrat miteinander verbundener Körnchen gebildet wurden; Murexidprobe negativ (ganz wie beim 7. Versuch); kein Eiweiß oder nur Spuren davon; Sphärolithe und Sedimentum lateritium fehlen gänzlich.

Nach $2^1/_2$ Monaten starb es zwei Tage nach der letzten Injektion über Nacht.

Mikroskopischer Befund: Beide Nieren sehr reichliche »körnchenhaltige Zellkerne« und glänzende Kerne in Mark und Rinde; keine Konkremente, keine Epitheldefekte.

Bis auf zahlreiche stark erweiterte Venen und »körnchenhaltige Zellkerne« völlig normale Nieren; keine Verfettung.

Versuch 13.

Kaninchen von 1300 g erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung subkutan injiziert (0,31 g Harnsäure pro Kilogramm).

1½ Stunde nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

8½ Stunde nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren makroskopisch keine Spuren von Harnsäure.

Der aus der Blase entnommene Urin enthält reichlich Sediment, das denselben Befund ergibt, wie beim vorigen Tier.

Mikroskopischer Befund: In beiden Nieren sehr viel »körnchenhaltige Zellkerne« in Mark und Rinde, besonders rechts in großen Mengen, abwechselnd mit glänzenden Zellkernen.

Keine Sphärolithe oder sonstige Konkremente; Epithelien völlig intakt.

c) Bei intravenöser Injektion und gleichzeitiger Vitalfärbung.

Versuch 14.

Kaninchen von 2000 g, erhält 10 ccm Lithionkarmin (Ribbert von Grübler) in die Ohrvene und gleich darauf 0,4 g Harnsäure in 10 ccm. 10%iger Piperazinlösung (0,2 g pro Kilogramm).

Das Tier ist nach der Injektion sehr matt.

2 Stunden nach Injektion: Töten des Kaninchens durch Injektion von 130—150 ccm Alkohol absolutus in die Aorta abdominalis oberhalb des Austritts der Nierenarterien nach Eröffnung der Bauchhöhle in Äthernarkose.

Sektion: Beide Nieren sind intensiv rot gefärbt und zeigen deutliche, hellere Harnsäurestreifen in Mark und Rinde.

Der aus der Blase entnommene Urin ist gleichfalls rot, ergibt ein reichliches rot gefärbtes Sediment (Murexidprobe positiv); das Sediment besteht zum größten Teil aus leicht rot gefärbten, großen, amorphen Harnsäure-Konkrementen; auch finden sich in ihm zahlreiche desquamierte Nierenepithelien mit teilweise rot gefärbten Kernen und bloßen Kernen; Eiweiß nicht sicher nachweisbar.

Mikroskopischer Befund: In beiden Nieren mäßig »körnchenhaltige Zellkerne« abwechselnd mit glänzenden Zellkernen; wenig gut entwickelte Sphärolithe, reichlich feinste und kleinkörnige Konkremente als große Zylinder innerhalb erweiterter Markkanälchen, vermischt mit abgestoßenen Epithelien (spärlich) und tief rot gefärbten Kernen; bei diesen kann man jedoch nicht mit Sicherheit feststellen, ob sie mit den größeren Sphärolithen in Zusammenhang stehen oder nur lose zwischen ihnen liegen.

In der Rinde spärliche, meist wandständige Uratzellen, leichte Epitheldefekte und wenige schwach tingierte Kerne.

Die wandständigen Epithelien weisen weder im Mark noch in der Rinde unter dem Mikroskop irgend welche Rotfärbung auf.

Versuch 15.

Kaninchen von 1400 g erhält 20 ccm. 1%ige Trypanblau-Lösung (in Aqua destillata) in die Ohrvene.

12 Stunden später werden 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die andere Ohrvene injiziert. (0,29 g pro Kilogramm).

2 Stunden nach Harnsäure-Injektion: Töten durch Injektion von 150 ccm Alkohol absolutus in die Aorta abdominalis.

Sektion: Beide Nieren zeigen deutliche Harnsäure-Ablagerungen in Mark und Rinde.

Der aus der Blase entnommene Urin enthält reichlich Sediment, aus Sphärolithen und Sed. lat. bestehend; er ist blau gefärbt, ebenso wie beide Nieren.

Mikroskopischer Befund: Beide Nieren weisen mikroskopisch nur eine ganz leichte Blaufärbung der gewundenen Kanälchen auf, die bei stärkster Vergrößerung fast ganz aufgehoben ist. Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne« und glänzende Kerne, ferner zahlreiche große und kleinere Sphärolithe sowie feinkörnige Abscheidungen am freien Epithelsaum der gewundenen Kanälchen und Schleifen. Glänzende Uratzellen nur sehr spärlich; ganz geringe Epitheldefekte.

Versuch 16.

Kaninchen von 2000 g erhält reichlich 30 ccm 1%ige Trypanblaulösung in die Ohrvene injiziert.

20 Stunden danach: 0,6 g Harnsäure in 15 ccm 10%iger Piperazinlösung in die andere Ohrvene, (0,3 g pro Kilogramm).

Das Tier ist äußerst matt und benommen und stirbt eine Viertelstunde nach der Injektion.

Sektion: In beiden Nieren sind makroskopisch sichere Zeichen von Harnsäure-Ablagerungen nicht zu sehen, vielleicht infolge der tiefblauen Farbe derselben.

Mikroskopischer Befund: Die blaue Farbe ist in beiden Nieren auch bei stärkerer Vergrößerung noch erkennbar als deutliche blaue Körnelung innerhalb des Protoplasmas der gewundenen Kanälchen; die Körnchen, die in einzelnen größeren Rindenbezirken deutlicher hervortreten, als in den daneben liegenden, sind großenteils in radiär gestellten Reihen angeordnet, die ihre größte Dichte in der Höhe der Zellkerne haben; die Zellkerne selbst sind frei davon (deutlich besonders bei Vesuvinpräparaten, bei denen die blauen Körnchen schön sichtbar bleiben neben der braunen Kernfärbung) und zeigen wieder sehr reichlich die kleinen schwarzen, bei stärkster Vergrößerung deutlich glänzenden und im auffallenden Licht weiß erscheinenden Körnchen wie bei den anderen Versuchen.

Vereinzelte gelbliche, durchscheinende, kreisrunde Körnchen (kleine Sphärolithe) am freien Zellrande und in der freien Hälfte der Epithelien selbst; jedoch nicht im Bilde der typischen feinkörnigen Abscheidung, bei der um das ganze Lumen herum reihenweise die runden Körnchen liegen, und zwar zumeist mehrere vor oder an einer Epithelzelle, sondern nur

ein, zwei bis drei Körnchen in einem ganzen Lumen oder innerhalb der ihm zugekehrten Zellhälften.

Nur ganz wenige Lumina, besonders der Schleifen, enthalten größere Mengen feinkörniger Abscheidung.

In dem Verhältnis der blau injizierten Bezirke, der »körnchenhaltigen Zellkerne« und der sphärolithenhaltigen Kanälchen zueinander läßt sich eine gewisse Regelmäßigkeit konstatieren, indem die körnchenhaltigen Zellkerne reichlicher in den lebhaft blauen Bezirken liegen und in den blasseren Tubuli contorti mehr die Sphärolithenbildung stattfindet.

Einzelne große Sphärolithe, vor allem in den dünnen Schenkeln der Henleschen Schleifen, oft leicht blau tingiert.

In den Schleifen finden sich auch zahlreiche schöne, meist wandständige Uratzellen, die in ihrem stark glänzenden, blasigen, deutlich blau gefärbten Protoplasma (im ungefärbten Präparat) je nach der Größe ein bis fünf Sphärolithe von gelb glänzender Farbe enthalten; sie treten besonders im Vesuvinpräparat sehr deutlich aus der helleren Umgebung hervor, indem sich der intensiv braun tingierte Zelleib mit den gelb glänzenden Sphärolithen scharf von der Umgebung abgrenzt.

Manche sind so stark aufgequollen, daß das ganze Lumen ausgefüllt ist, während die gegenüberliegenden Epithelien flach sind; hier und da sieht man Reihen von drei, fünf bis sieben kleineren Uratzellen nebeneinander.

In wenigen Markkanälchen desquamierte Epithelien (deren Kerne bei Vesuvinfärbung lebhaft braun gefärbt sind).

Die wandständigen Epithelien selbst weisen in Mark wie Rinde nur wenig Defekte auf.

Ergebnisse.

Es zeigen also diese Versuche, daß es am normalen Versuchstier (Kaninchen und Hund) bei hinreichender Zuführung gelöster Harnsäure in die Blutbahn — wie schon lange bekannt — regelmäßig zu einer geformten Ausscheidung derselben kommt, und zwar in verschiedener Gestalt: als feinkörnige Ausscheidung, als kleine und große Sphärolithe und als Uratzellen (ganz in Übereinstimmung mit den Ergebnissen Aschoffs).

Die von mir beschriebenen »körnchenhaltigen Zellkerne« und glänzenden Kerne mögen zunächst einmal ganz unberücksichtigt bleiben und in bezug auf die geformte Ausscheidung der eingeführten Harnsäure als Nebenbefunde aufgefaßt werden.

Durch fortgesetzte Verminderung der eingeführten Dosen konnte ich feststellen, daß beim Kaninchen bei intravenöser Injektion von 0,04 g Harnsäure pro Kilogramm Körpergewicht eine geformte Ausscheidung derselben nicht stattfindet; erst von 0,08 g pro Kilogramm an finden sich Konkremente und zwar gleich alle drei eben erwähnten

Formen im Urin, soweit er noch innerhalb der Niere ist, sowie in dem in der Blase enthaltenen und entleerten.

Mit steigender Harnsäuredosis steigt im allgemeinen auch die Menge der ausgeschiedenen Konkremente; natürlich darf man keine mathematische Übereinstimmung dabei erwarten; denn der lebende Organismus, insbesondere der uns in seinen pathologischen Verhältnissen weniger bekannte des Tieres, kann und wird in seinen Funktionen in so verschiedenartiger Weise beeinflußt werden, ohne daß wir mit unseren groben Untersuchungsmethoden dies merken und registrieren können, daß nie auch nur ein und dieselbe Versuchsanordnung zu völlig gleichen Ergebnissen führen muß.

Es kann folglich nur aus dem Vergleiche einer großen Zahl von Versuchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit oder Sicherheit etwas geschlossen werden; ich habe mich daher auch bei dieser Arbeit in ihren verschiedenen Teilen nicht mit einem Versuche begnügt, sondern fast durchweg wenigstens zwei oder eine ganze Reihe gleichartiger Experimente durchgeführt.

Ein Blick auf die beigefügte Tabelle I (Seite 264) zeigt jedoch deutlich, daß vom achten Versuche hinauf zum ersten mit der Steigerung der Dosen die Vermehrung der Konkremente ungefähr gleichen Schritt hält.

Am deutlichsten tritt dies hervor bei der feinkörnigen Ausscheidung und den Sphärolithen; weniger entsprechend steigt die Menge der Uratzellen; ich komme auf diese Erscheinung später noch zu sprechen.

Erwähnen muß ich hierbei noch, daß alle Kaninchen erwachsene oder wenigstens halberwachsene Tiere waren, da das Alter der Versuchstiere hierbei nicht ganz gleichgültig sein soll.

In seiner Arbeit über den Harnsäureinfarkt bei Neugeborenen hat Spiegelberg, der nach einer Erklärung suchte für das überwiegende Auftreten dieses Infarktes bei Neugeborenen, experimentell bei subkutaner Injektion von harnsaurem Natrium an Hunden festgestellt, daß unter gleichen Versuchsbedingungen der erwachsene Organismus ein weit höheres Zerstörungsvermögen für Harnsäure hat, also umgekehrt weit geringere Mengen der eingeführten Harnsäure pro Kilogramm ausscheidet, als der jugendliche.

So wurde von 0,1 g Harnsäure pro Kilogramm vom Säugling 53%, vom Erwachsenen nur 5,6% ausgeschieden.

Diesem enormen Unterschiede entsprechend fand er auch, daß, während sich bei Neugeborenen durch (subkutan injizierte) Harnsäuremengen von 0,25 g pro Kilogramm an ein typischer Harnsäure-

Tabelle I.

Harnsäure pro kg	Zeit	Urin	Körnchen-halt. Kerne	Urat-zellen	Sphärolithe	feinkörnige Abscheidg.	Varia
	a) intravenös.						
1. Kan. 0,24 g	l. 22 Min. r. 45 »	—	viel »	wenig »	viel »	reichlich »	—
2. Kan. 0,17 g	l. 12 Min. r. 17 »	reichliche Sphärolithe u. Sed. lat.	viel »	keine »	mäßig »	reichlich »	Stauung in allen Gefäßen
3. Kan. 0,17 g	l. u. r. 1 Stde.	wenig Sphärolithe und Sed. lat.	mäßig »	wenig »	wenig »	reichlich »	—
4 Kan. 0,26 g	l. 25 Min. r. 2½ Stde.	wenig Sphärolithe und Sed. lat.	sehr viel » »	wenig »	viel nur kleine	reichlich »	In Tub. cont. diffus feinste Pünktchen
5. Kan. 0,15 g	l. 2 Stdn. r. 5 »	wenig Sph. u. Sed. lat. reichl. gekörn. Zyl.	mäßig weniger	wenig »	viel kleine keine	mäßig »	l. große Zylinder feinste Körnchen
6. Kan. 0,08 g	l. 2 Stdn. r. 5 »	wenig Sed. lat. wenig gekörnt. Zyl.	mäßig keine	sehr wenig keine	wenig kleine keine	wenig »	r. u. l. feinkörnige Konkrem.-Zylinder
7. Kan. 0,04 g	l. 30 Min. r. 2 Stdn.	viel Sed. Murex. neg. dünne feinkörn. Zyl.	sehr viel keine	keine »	keine »	keine »	Viel glänzende Zellkerne
8. Hund 0,23 g	l. 12 Min. r. 35 »	wenig Alb., Sph. und feinste Kalkkristalle	— —	keine —	keine viel kleine	mäßig »	—
9. Hund 0,32 g 0,25 g	l. 3 Tage r. 8 Stdn.	—	keine »	keine »	keine »	keine »	r. und l. viel glänzende Kerne
10. Hund 0,36 g	l. 20 Min. r. 1½ Stde.	Sphär.. Harnsäure-Kristalle, wenig Alb.	sehr viel » »	reichlich »	sehr viel » »	sehr viel » »	In Tub. cont. diffus feinste Pünktchen
11. Kan. 1., 3., 6. Tag 0,22 g	stirbt nach 2 Tagen	wenig Sed. lat., gran. Zyl. u. desqu. Ep., keine Sph., Alb.	viel	keine	viel (kleine)	keine	Sphärolithe verwaschen und verbacken

Fortsetzung von Tabelle I.

Harnsäure pro kg.	Zeit	Urin	Körnchen-halt. Kerne	Uratzellen	Sphärolithe	feinkörnige Abscheidg.	Varia
b) subkutan.							
12. Kan. 21 mal 0,31 g	2 Tage nach letzter Injektion	reichl. Sed. (Murex. neg.) dünne gekörnte Zyl., keine Sphärolithe	viel	keine	keine	keine	stark erweiterte Venen
13. Kan. 0,31 g	l. $1^1/_2$ Stde. r. $8^1/_2$ »	reichl. Sed. (Murex. neg.) dünne körn. Zyl., keine Sphärolithe	viel	keine	keine	keine	—
c) intravenös und Intravitalfärbung.							
Carmin.							
14. Kan. 0,2 g	l. und r. 2 Stdn.	rote amorphe Harnsäure-Konkr.; desqu. Epith	mäßig	wenig	wenig	reichlich	abgest. Zellkerne rot gefärbt
15. Kan. 0,29 g	Trypanblau l. u. r. 2 Stdn.	viel Sphärolithe; Sed. lat.	viel	wenig	viel	reichlich	mikroskopisch fast gar keine Blaufärbung
16. Kan. 0,3 g	Toloidinblau $^1/_4$ Stde. gest.	—	viel	keine	mäßig	mäßig	gew. Kanälchen leicht blau gekörnt
Piperazin-Kan. 7 ccm	l. u. r. 30 Min.	wenig Sed.; feinste Körnchen in dünn. Zyl.	wenig	—	—	—	—
NaOH-Kan. 0,13 g	l. u. r. 30 Min.	—	sehr viel	reichlich	sehr viel	sehr viel	—

infarkt erzielen ließ, beim Erwachsenen dieser Grenzwert nie irgendwelche analogen Ablagerungen hervorrief.

Er findet dies Fehlen irgendwelcher Ablagerung durch Ebstein und Nicolaier auch für das Kaninchen bestätigt; einem solchen war innerhalb 13 Tagen täglich 0,82 g Harnsäure in 50 ccm 2%iger Piperazinlösung injiziert worden, ohne daß eine Störung in seinem Wohlbefinden eintrat; der Urin dieses Tieres blieb eiweißfrei und enthielt keine Uratsphärolithe, jedoch Urate in Lösung.

Ich selbst kam zu demselben Ergebnisse, indem ich bei subkutaner Injektion von 0,41 g Harnsäure pro Kilogramm (Nr. 13) weder nach $1^1/_2$, noch nach $8^1/_2$ Stunden irgendwelche Harnsäurekonkremente in den Nieren oder im Urin fand; bei einem zweiten Kaninchen (Nr. 12) konnte ich nach 21 Injektionen (3 intravenös und 19 subkutan) von 0,5 g Harnsäure in 15 ccm 10%iger Piperazinlösung (je 0,31 g pro Kilogramm) als einzige Nierenveränderung — abgesehen von dem Nebenbefund der körnchenhaltigen Zellkerne — stark erweiterte Venen konstatieren; nirgends Harnsäurekonkremente, nirgends Zeichen von Epitheldefekten.

Und bei intravenöser Injektion schon bei 0,08 g pro Kilogramm deutliche Ablagerungen.

Es erscheint also zweifellos, daß das Kaninchen und der Hund — besonders die erwachsenen Tiere — bei der subkutanen Einverleibung der Harnsäure und der dadurch bedingten verlangsamten und allmählichen Aufnahme derselben in den Stoffwechsel Zeit haben, von ihrem großen Zerstörungsvermögen Gebrauch zu machen, so daß das relativ geringe Plus von Harnsäure, welches im Blut noch verbleibt, bequem in gelöster Form durch die Nieren ausgeschieden werden kann.

Nun findet sich aber in derselben Arbeit von Ebstein und Nicolaier außer dem eben erwähnten und einem zweiten Versuch, bei dem, ebenfalls mit negativem Erfolge, eine Lösung von Harnsäure in phosphorsaurem Natrium subkutan injiziert worden war, noch ein dritter, der mir sehr bemerkenswert erscheint: einem Kaninchen wurde in drei Tagen einmal 0,5 und zweimal je 1 g harnsaures Piperazin injiziert; am 3. Versuchstage machte es einen kranken Eindruck und starb am 6. Tage. Der nach den einzelnen Injektionen gelassene Urin enthielt zahlreiche große und kleine Uratsphärolithe, nur spärliche Uratzellen; außerdem fand sich eine ausgesprochene Leberverfettung.

Es liegt wohl der Gedanke nicht so sehr fern, in der beobachteten starken Verfettung, also starken Funktionsschädigung der

Leber die Erklärung dafür zu suchen, daß in diesem Falle die subkutane Injektion zu einer geformten Ausscheidung der Harnsäure geführt hat, obwohl sie sonst auch bei größeren Harnsäuredosen nicht eintritt.

Und es ist vielleicht auch bei dem Harnsäureinfarkt bei Neugeborenen eine Beteiligung der Leber nicht ganz ausgeschlossen, indem sie, nach der Geburt nicht mehr aus erster Hand von dem sauerstoffreichen Nabelblut durchströmt, einige Zeit braucht, bis sie sich in allen Zweigen ihrer Funktion der schlechteren Blutversorgung angepaßt hat.

Es sei jedoch die Möglichkeit einer derartigen Beziehung im Anschlusse an die eigenen negativen Ergebnisse bei subkutaner Injektion nur kurz angedeutet, da diese Betrachtungen zu sehr außerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen.

Bei intravenöser Injektion dagegen überschwemmt innerhalb der wenigen Minuten, die die Einspritzung beansprucht, die ganze eingeführte Menge auf einmal das Blut und führt hier in kürzester Zeit zu einer geformten Ausscheidung in den Nieren.

Aus der Tatsache, daß in so kurzer Zeit — schon 12 Minuten nach der Injektion (vgl. Versuch 2 und 8) — Harnsäurekonkremente in einer Niere vorhanden sind, die unter normalen Verhältnissen überhaupt keine nachweisbaren Harnsäuremengen ausscheidet, darf man wohl mit Recht schließen, daß der Körper bei dieser plötzlichen Überschwemmung des Blutes sofort alle ihm zur Verfügung stehenden Mittel zur Elimination dieser fremden Substanz mobil macht.

Es wird daher trotz des Spiegelbergschen Befundes, wonach bei subkutaner Injektion junge Tiere eine weit stärkere Harnsäureausscheidung zeigen als erwachsene, nicht befremden, wenn meine drei Versuche an jungen Hunden bei der intravenösen Injektion keine deutliche Vermehrung gegenüber den Versuchen an erwachsenen Kaninchen erkennen lassen, zumal ja noch durch die verschiedenen Tierarten als solche eine Differenz gegeben sein kann.

Versuch Nr. 8 am jungen Hund zeigt sogar eine geringere Konkrementbildung als die unter annähernd gleichen Dosen und Zeiten ausgeführten Kaninchenversuche (Nr. 4 links und Nr. 2 links); dafür ergibt Versuch Nr. 10 am jungen Hund eine deutlich vermehrte Ausscheidung gegenüber fast ebenso hohen Dosen bei Kaninchen Nr. 11 u. 15.

Und auch Versuch Nr. 9 (junger Hund), wo bei 0,25 g pro Kilogramm bei nur einer Niere nach 8 Stunden schon alles wieder verschwunden ist, spricht für eine relativ schnelle Ausscheidung seitens des jungen Organismus im Sinne Spiegelbergs.

Ins Auge fallende Unterschiede zwischen jungen und erwachsenen Tieren bei intravenöser Injektion lassen sich jedenfalls aus diesen Versuchen nicht entnehmen.

Über die Zeiten, innerhalb deren die Ausscheidung stattfindet, läßt sich folgendes sagen:

Die Ausscheidung beginnt ganz wenige Minuten nach vollendeter Injektion; in einem hier nicht erwähnten Versuche, wo das Kaninchen 5 Minuten nach der Injektion an Embolie zugrunde ging, fand sich schon spärlich feinkörnige Abscheidung von Harnsäure.

Bei Nieren, die 12 Minuten nach der Injektion entfernt wurden (Nr. 2), war sie bereits reichlich vorhanden; außerdem kleine Sphärolithe.

Uratzellen fanden sich am frühesten nach 20 Minuten. (Versuch Nr. 10.)

Als Höhepunkt der Konkrementbildung ergibt sich aus der Zusammenstellung in der Tabelle I ungefähr die Zeit von 2 Stunden und darüber; sie ist zweifellos je nach der eingeführten Dosis und sonstigen Bedingungen, die außerhalb der Versuchsanordnung liegen, sehr schwankend.

Bei starker Konkrementbildung mag es gelegentlich zu weitgehenden Verstopfungen der Harnwege kommen; jedenfalls sprechen für solche die nach 4 Stunden auftretenden Krampferscheinungen bei Versuch Nr. 8 (sowohl nach der ersten wie der zweiten Injektion).

Der Nullpunkt der Konkrementbildung ist bei geringen Dosen schon nach 5 Stunden wieder erreicht, kann aber auch beträchtlich hinausgeschoben sein.

Auch in der Form der gebildeten Konkremente läßt sich eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen; indem ganz im allgemeinen zunächst feinkörnige Ausscheidung, dann kleinere und größere Sphärolithe und Uratzellen gebildet werden und bei längerer Dauer die feinkörnige Ausscheidung wieder das letzte ist, was man von geformten Konkrementen innerhalb der Nierenkanälchen noch sieht.

Eine zeitliche Differenz zu dem eben erörterten bietet Kaninchen Nr. 11, das noch am zweiten Tage nach der letzten Injektion Uratsediment im Urin und lange Sphärolithenzylinder in den Nieren, besonders im Mark, aufweist. Man wird dies auf eine verlangsamte Ausscheidung infolge der zwei vorangegangenen Injektionen zurückführen dürfen. Außerdem waren es keine frisch gebildeten Sphärolithe, sondern zusammengesinterte, verwaschene Massen, die offenbar schon längere Zeit in den Markkanälchen lagen. Rundzellenanhäufungen hingegen, wie Ebstein und Nicolaier bei mehrfachen Injektionen gefunden haben, habe ich nie gesehen, dagegen zahlreiche nackte

Tubuli contorti ohne jede Epithelausscheidung und Epitheldefekte geringen Grades in der Rinde, während Uratzellen fehlten.

Es bietet dieser Versuch ein ganz analoges Bild, wie ich es bei mehreren Harnsäureinfarkten an Neugeborenen sah, nur konnte ich hier nie Konkremente in den Rindenkanälchen nachweisen. Epitheldefekte in der Rinde waren nicht immer vorhanden; in einem untersuchten Falle jedoch, einem Kinde, welches bei einer Sturzgeburt durch Herunterfallen auf den Bahnkörper schwer geschädigt, nach 2 Tagen starb, fand ich reichlich geschädigte und zerrissene Epithelien der gewundenen Kanälchen; auch die Markkanälchen waren stark erweitert und der Epithelbelag vielfach zerrissen oder ganz fehlend, infolge der mechanischen Schädigung der in enormer Menge vorhandenen Konkrementzylinder. Die Konkremente sahen in diesem Falle auch noch relativ frisch aus und ließen besonders deutlich ihre Zusammensetzung aus schönen großen Sphärolithen hinab bis zu allerfeinsten wohlkonturierten Körnchen erkennen. Ähnlich scharf gezeichnete Sphärolithe — einzeln und in größeren Haufen — fand ich noch in mehreren rite eingebetteten menschlichen Harnsäureinfarkten.

Bei den meisten von ihnen waren dagegen die Sphärolithe in der Mehrzahl von schmutzig graugelber Farbe mit verwaschenen Grenzen und Strukturen, oder auch vielfach zu großen, mehr oder minder strukturlosen Massen zusammengesintert, ganz analog dem Befunde bei Kaninchen Nr. 11.

Es ist daher die Möglichkeit einer analogen Entstehungsweise des Harnsäureinfarktes bei Neugeborenen mit dem experimentell erzeugten bei Kaninchen nicht von der Hand zu weisen; das Fehlen von Konkrementen in der Rinde kann dadurch bedingt sein, daß durch allmähliches Erlöschen der sekretorischen Funktionen in den letzten Minuten oder Stunden vor dem Tode eine Ausscheidung geformter Elemente nicht mehr stattfindet, so daß schließlich die zuletzt gebildeten Sphärolithe schon aus den Rindengebieten in die tieferen Kanälchenabschnitte hinabgeschwemmt sind.

Ich habe soeben in bezug auf die Harnsäurekonkremente von einem Ausscheidungsvorgange gesprochen, und es wird notwendig sein, zunächst einmal nachzuprüfen, ob dem wirklich so ist.

Ebstein und Nicolaier[1]), die die erste umfangreiche Arbeit hierüber veröffentlicht haben, gingen von der Ansicht aus, daß die

1) Ebstein und Nicolaier, Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows Archiv Bd. 143, 1896.

Harnsäure in Form von harnsauren Salzen die Epithelzellen der gewundenen Abschnitte der Harnkanälchen imprägniere, die, dadurch aufquellend, einen glänzenden, vielfach schwachgelben Leib bekämen (kleine und große Uratzellen). In diesen Zellen scheiden sich die Urate in Form eines oder mehrerer Sphärolithe aus; durch Zerfall der Zellen werden die Sphärolithe frei, gelangen ins Lumen und vergrößern sich hier noch durch Anlagerung gelöst ausgeschiedener Urate.

Die Identität der intra- und extrazellulären Sphärolithe konnten sie durch Untersuchungen mit polarisiertem Lichte nachweisen.

Dieser Anschauung der Entstehung sämtlicher Sphärolithe aus primär durch die Harnsäure geschädigten und zum Absterben gebrachten Epithelien trat Aschoff[1]) entgegen auf Grund der neueren Ergebnisse über die Bildung von Harnsäurekörnchen und -kügelchen bei Vögeln und auf Grund abweichender eigener Befunde, die er selbst und mehrere andere Autoren am Kaninchen erhoben hatten.

Die Untersuchungen Schoppes über die Harnkügelchen bei wirbellosen und Wirbeltieren hatten ergeben, daß bei Reptilien und Vögeln die Harnsäure in Form feinster Körnchen aus dem Zelleib ausgeschieden wird, die sich auch im ungeschädigten Protoplasma selbst vereinzelt finden, und daß diese Körnchen dann außerhalb der Zelle zu großen Sphärolithen anwachsen. Bei Schnecken hingegen findet die Bildung der Harnsäurekugeln bis zu ihrer vollständigen Größe im Zelleib selbst statt, ohne daß jedoch bei ihrer Ausstoßung die Zelle zugrunde geht.

Die Nachprüfungen der Ebsteinschen Versuche am Kaninchen durch Sauer[2]) ergaben feinste Körnchen im Protoplasma und am freien Zellrande, nur ganz wenige Uratzellen. Diese hält er für Epithelien, die durch partielle Harnstauungen in den durch die Uratkugeln verstopften Gebieten zum Absterben gebracht und nachträglich mit Harnsäuresalzen imprägniert worden sind.

Ebenso hat Ribbert feinkörnige Harnsäureausscheidungen in die gewundenen Kanälchen beobachtet, ohne uratzellenähnliche Gebilde zu erwähnen.

Diese Befunde sah Aschoff[3]) in seinen nach der Versuchsanordnung von Ebstein erhaltenen Präparaten (drei Versuche mit

---

1) Aschoff, Histologische Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Deutsche patholog. Gesellschaft 1900.

2) Sauer, Untersuchungen über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 53, 1899.

3) Aschoff, Histologische Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Verhandlungen der Deutschen patholog. Gesellschaft, 2. Tagung 1900.

steigender Harnsäuredosis) bestätigt: er fand bei geringer Dosis (0,3 g Harnsäure bei mittelgroßem Kaninchen) zahlreiche feinste Körnchen am freien Epithelsaum und freie Sphärolithe, bei stärkeren Dosen (0,5 g Harnsäure bei großem und 0,85 g bei kleinem Kaninchen) Körnchen auch im Lumen selbst und zahlreiche Uratzellen.

Über die Entstehung der letzteren stellt er besonders auf Grund seiner gefärbten Präparate folgende Stufen fest:

1. »Zellen, deren Kuppen selbst von Harnsäurekügelchen durchsetzt sind; diese Kuppen sind im ungefärbten Präparate gelblich glänzend, bei Vesuvin-dunkelbraun, bei Giesonfärbung violett, der übrige Zelleib und Kern ist intakt.

2. Kern mehr basal gerückt, die freie Hälfte des Zelleibes (mit Vesuvin braun) enthält das »kernartige Gebilde« von Ebstein und Nicolaier, das vielfach bereits die konzentrische und radiäre Schichtung der Sphärolithe aufweist. In dem angrenzenden, durch die braune Färbung als verändert gekennzeichneten Protoplasma sind vereinzelte radiäre Streifungen zu erkennen.

3. Fertige Uratzellen: der Kern ist platt an die Basis gedrückt und der ganze Zelleib von einer großen Harnsäurekugel eingenommen, wie bei einer Fettzelle, bei der an Stelle des Fettropfens die Harnsäurekugel liegt.

4. Solche Uratzellen abgestoßen frei im Lumen.

In einzelnen gewundenen Kanälchen auch an den in situ vorhandenen großen Uratzellen keine Kerne nachweisbar.«

Durch diese Befunde kommt er zu dem Ergebnis, daß auch die Kaninchenniere geringere Harnsäuredosen nach dem Vorbilde der Vögel und Reptilien in der »physiologischen Form« der feinkörnigen Abscheidung am freien Epithelsaum sezerniert, ohne daß dabei eine Schädigung der Zelle eintritt.

»Die Harnsäure ist an sich kein Gift; wird jedoch die zugeführte Harnsäuremenge zu groß, so erlahmt schließlich die Fähigkeit der Zelle, die Harnsäure in einer festen Eiweißverbindung abzusondern, die Zelle selbst wird der Ort der Ablagerung, die, am freien Pol beginnend, nach dem basalen fortschreitet, ohne daß Kern und freigebliebenes Protoplasma zunächst irgendwelche Veränderungen degenerativer Art zeigten. Wird schließlich das ganze Protoplasma in dieser Weise verbraucht, so muß der Tod der Zelle eintreten.«

Aschoff betrachtet also die Uratzellen nur als den Ausdruck der Erschöpfung der Zelle, als ein Ermüdungsphänomen, das mit der »physiologischen« Bildung der freien Sphärolithe, die aus den ausgeschiedenen kleinen Körnchen durch selbständiges Wachstum

entstehen, nichts zu tun hat. Diese Ansicht findet er bestätigt durch die sehr große Zahl von Uratzellen bei seinem 3. mit der größten Harnsäuredosis ausgeführten Versuche.

Er setzt infolgedessen an Stelle Ebstein und Nicolaiers primärer Schädigung der Nierenzelle durch die sie imprägnierende Harnsäure, welche die Epithelien aufquellt und zum Zerfall bringt, eine sekretorische Funktion bestimmter Nierenepithelien und sieht auch in dem zweifellos pathologischen Endprodukt der fertigen Uratzelle nur die Erschöpfung eines an sich physiologischen Vorganges.

Ich mußte auf diese Einzelheiten der Aschoffschen Arbeit so genau eingehen, weil sich meine eigenen Befunde an einem größeren Material fast vollkommen mit den seinen decken und zahlreiche Belege dafür geben.

Was zunächst die feinkörnige Abscheidung betrifft, so ist sie in den Ebstein- und Nicolaierschen Präparaten sicher auch vorhanden gewesen, freilich ohne von ihnen als solche erkannt worden zu sein. Denn sie berichten: »Einzelne Harnkanälchen waren endlich mit so kleinen Körnchen angefüllt, daß wir uns selbst bei starker Vergrößerung nicht mit Sicherheit überzeugen konnten, daß sie eine runde Form hatten.«

Daß diese Körnchen nicht aus zerfallenen Zellen hervorgegangen sein können, sondern aus den Epithelien selbst ausgeschieden worden sind, das beweist, abgesehen von dem widersprechenden Mengenverhältnis (ein ausgefallenes Nierenkanälchen in einem Gesichtsfeld und weit über 100 Körnchen und Sphärolithe) die regelmäßige, immer gleiche Lagerung in einer oder zwei oder auch drei parallelen Reihen um das Lumen des Kanälchens herum, und zwar so, daß immer mehrere, meist drei bis vier Körnchen einer Reihe vor einer Zelle lagen; bei manchen Präparaten in 20, 30 Kanälchen nebeneinander immer dasselbe Bild.

Diese Körnchen erscheinen auch bei stärkster Vergrößerung strukturlos und erst, wenn sie sich durch Anlagerung vergrößert haben, wird die typische radiäre und konzentrische Struktur der Sphärolithe sichtbar.

Trotzdem wird man annehmen müssen, daß auch diese kleinsten Körnchen, bei denen wir gerade die runde Form feststellen können, eine Struktur besitzen, die nur durch ihre Feinheit unserem Auge entgeht: denn es ist bei genauerer Durchsicht unmöglich, zwischen diesen Körnchen bis hinauf zu den größten, schon bei schwacher Vergrößerung deutlich gestreiften und geschichteten Sphärolithen

irgendwo eine scharfe Grenze zu ziehen; je kleiner die Sphärolithe werden, desto schwächer und undeutlicher wird ihre Struktur, bis schließlich für unser Auge je nach der benutzten Vergrößerung früher oder später der Augenblick kommt, wo wir keine Struktur mehr zu erkennen fähig sind.

Genetisch ist es also eigentlich ganz unberechtigt, in der Bezeichnung einen Unterschied zu machen zwischen Uratkörnchen (»feinkörniger Ausscheidung«) und Uratsphärolithen; aber es ist bequem zur Kennzeichnung der Größenverhältnisse.

Die »feinkörnige Abscheidung« findet sich am freien Epithelsaum in den gewundenen Kanälchen und Schleifen. Daß sich die kleinen Körnchen durch Anlagerung gelöster Urate auf ihrem Wege innerhalb der abführenden Kanälchen vergrößern, lehrt die bloße Betrachtung der Präparate mit den oft sehr ausgesprochenen Größenunterschieden zwischen Uratkonkrementen einerseits der Rinden-, andererseits der Marksubstanz.

Intrazellulär sah ich gelegentlich feinste hellgelbliche Körnchen, ungefähr von der Größe der abgeschiedenen in größerer Anzahl, jedoch nicht konstant und nicht immer sehr deutlich; ganz analoge Verhältnisse sah ich bei der normalen Hühnerniere.

Die deutlich erkennbaren intrazellulären Uratkügelchen, die meist nur in geringer Zahl (zu einem bis drei in einer Zelle) auftreten, sind gewöhnlich größer als die feinen Körnchen am freien Zellrand und kommen nicht mit ihnen zusammen vor; das Protoplasma dieser Zellen erscheint im ungefärbten Präparat nicht glänzend bis auf die Stelle in der freien Hälfte, an der der deutlich gelb glänzende Sphärolith liegt.

Braunfärbung solcher Kuppen bei Vesuvinpräparaten sah ich reichlich bei Kaninchen Nr. 3, sonst nur selten; dagegen war der Sphärolith als solcher in seiner Lage zum Kern meist sehr schön zu sehen, sowohl im ungefärbten Präparat, wie im gefärbten (Vesuvin, Fuchsin).

Hiermit sind die Anfänge der Uratzelle gegeben, die im fertigen Zustande, ungefärbt — entsprechend der Ebstein und Nicolaierschen Definition — eine stark glänzende, meist gequollene und einen oder mehrere Sphärolithe enthaltende Zelle darstellt; einen Kern konnte ich bei ihr meist nicht erkennen. Die übrigen Bilder stimmen fast ganz mit denen Aschoffs überein.

Daß auch in denjenigen Stadien der Uratzellenbildung, bei denen der Sphärolith schon einen beträchtlichen Teil des Zellprotoplasmas einnimmt, der Zellkern nicht wesentlich geschädigt ist, wird sehr

schön durch die Vitalfärbung mit Lithionkarmin demonstriert: Alles ist jetzt ungefärbt bis auf die diffus roten Kerne der abgestoßenen und einiger defekter wandständiger Epithelien; auch in den Zellkernen der sphärolithenhaltigen Epithelien ist keine Spur einer Rotfärbung sichtbar.

Sonst zeitigten die Farbstoffversuche fast durchweg mikroskopisch eine zu schwache Färbung, als daß man hätte Schlüsse daraus ziehen können. Wahrscheinlich hat die unzweckmäßige Fixierung in Alkohol oder Carnoyschem Gemisch eine Abblassung herbeigeführt.

Bemerkenswert ist, daß bei Färbung mit Trypanblau die Sphärolithe und stärker noch die fertigen Uratzellen diffus blau gefärbt sind.

Ausgesprochene Uratzellen — d. h. also glänzende, gequollene Zellen mit einem oder mehreren Sphärolithen — habe ich in allen meinen Versuchen (bis auf Nr. 10) nur spärlich gefunden.

An der Hand dieser Versuche konnte ich also nicht die Überzeugung gewinnen, daß die funktionelle Erschöpfung der Zelle als Folge überreichlicher Harnsäurezufuhr die ausschließliche Ursache der Entstehung der Uratzellen sei. Denn alsdann dürften sie sich nicht bei einer Dosis von 0,08 g pro Kilogramm finden, wo es nicht einmal zur Bildung großer Sphärolithe gekommen ist; oder es dürften nicht bei 0,15 g Harnsäure pro Kilogramm ebensowenige entstehen wie bei 0,29 g.

Man muß wohl die partielle Harnstauung Sauers durch zeitweise Verstopfung einzelner abführender Kanälchen hierfür als unterstützendes Moment herbeiziehen, die, außer von der Dosis sicher auch von vielen Zufälligkeiten abhängig, die Regellosigkeit eher verständlich macht; sie schafft Drucksteigerung in einem umgrenzten Gebiet (alle Zellen eines Kanälchens werden zu Uratzellen), zu deren Bewältigung die sekretorischen Kräfte der Zelle nicht ausreichen, so daß die im Zelleib gebildeten Harnsäurekügelchen nicht ins freie Lumen ausgestoßen werden können.

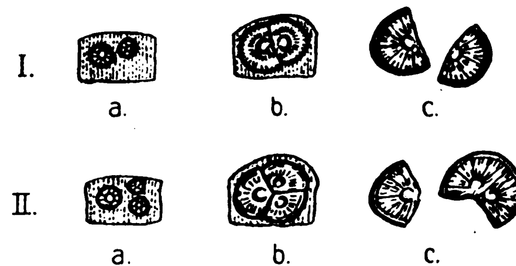
Über den Ort der Konkrementbildung decken sich meine Befunde völlig mit denen von Ebstein und Nicolaier sowie von Aschoff: sie findet ausschließlich statt in den gewundenen Kanälchen und Henleschen Schleifen; denn nur da sieht man wandständige feinkörnige Ausscheidungen und Uratzellen.

Die frei im Lumen liegenden Sphärolithe können nach dem Vorhergehenden auf zwei ganz verschiedene Weisen entstehen: der bei weitem überwiegende Teil durch Vergrößerung der feinen Körnchen am freien Epithelsaum durch Anlagerung gelöster Urate (also

ohne Zellzerfall); ein ganz geringer Bruchteil durch Freiwerden aus den losgelösten, ehemals wandständigen Uratzellen.

Was ihre Form anlangt, so sind Zweifel an ihrer völligen Kugelgestalt erhoben worden. Und in der Tat sieht man sehr häufig halbkugelige, halbmondartige Gebilde und solche, die nur einen größeren oder kleineren Kugelsektor darstellen. Es werden diese Unterschiede aber leicht verständlich, wenn man sich ihre Entstehungsweise vor Augen führt: schwimmen sie einzeln frei im Lumen, so kann der zunächst kleine kugelige Körper unbehindert rings an seiner Oberfläche neue Massen in Kugelform anlagern bis zur vollen Größe; liegen aber mehrere nahe beieinander, so hemmen sie sich gegenseitig im Wachstum: es entstehen Halbkugeln, wenn zwei, Drittelkugeln, wenn drei zusammenliegen usw.

Wie im Lumen der Kanälchen, so macht sich diese Behinderung erst recht im Innern einer Uratzelle bemerkbar; diese dicht aneinander liegenden, ursprünglich getrennten Gebilde berühren sich schließlich und zeigen zusammen mehr oder minder Kugelform.



Verschiedene Entstehungsformen von Uratsphärolithen (halbschematisch).

Es gleicht dieser Vorgang des Entstehens von Teilformen der normalen Gestalt ganz den Veränderungen des ursprünglich kreisförmigen Wachstums, welche wir bei Bäumen beobachten, die nicht einzeln, sondern zu mehreren nahe beieinander stehen und sich gleichfalls in ihrer regelmäßigen Ausdehnung gegenseitig behindern.

Beim Freiwerden aus den Uratzellen oder bei Lageveränderungen innerhalb des Harnkanälchens können diese Sphärolithenkonglomerate ganz oder teilweise wieder in ihre einzelnen Teile zerfallen und so die beschriebenen Bilder ergeben (siehe Textfiguren).

Die Summe dieser histologischen Befunde spricht zweifellos gegen die Anschauungen von Ebstein und Nicolaier, eine zwingende Widerlegung stellt sie nicht dar.

Ist nun wirklich die geformte Harnsäureausscheidung in der Niere eine **Funktion** bestimmter Nierenzellen (**Aschoff**) und nicht ein Ausfallen der Urate in **primär geschädigten** Zellen, so kann es nicht fehlen, daß pathologische Veränderungen der sezernierenden Nierenepithelien — besonders der gewundenen Kanälchen und Schleifen —, die sie in ihrer Funktion schädigen, zu einer Herabsetzung, bzw. völligen Aufhebung auch der Bildung von Harnsäurekonkrementen führen.

Zur Untersuchung dieser Möglichkeiten sollen die folgenden Versuchsreihen dienen, bei denen ich auf den verschiedensten Wegen bemüht gewesen bin, eine Schädigung der Zelle und ihrer Funktion zu erreichen.

B. Harnsäureinjektionen bei gleichzeitig gesetzten pathologischen Veränderungen.

Gruppe II: Harnsäureinjektionen bei gleichzeitiger einseitiger temporärer Ureterunterbindung.

Versuch 17.

Kaninchen von 2500 g. Die linke Niere wird herausgenommen und der Ureter stumpf vom Peritoneum frei präpariert, darauf die Niere reponiert und die äußere Hautwunde durch eine Klemmpinzette verschlossen.

Injektion von 0,7 g Harnsäure in 15 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis (0,28 g pro Kilogramm).

Das Kaninchen macht kurz nach der Injektion einige Zuckungen wie bei Luftembolie, erholt sich aber bald.

Die Injektionswunde wird vernäht und der vorher freigelegte linke Ureter 1 Stunde lang unterbunden.

(Die Unterbindung wird in der Weise vorgenommen, daß ein Stückchen sterilen Gummischlauchs um den Ureter herumgelegt und mit einem Faden festgebunden wird.)

Nach Verlauf einer Stunde (7 Uhr nachm.) Lösung der Unterbindung und sorgfältiger Verschluß der Wunde.

In der zweiten halben Stunde nach der Unterbindung des Ureters bekam das Kaninchen geringe krampfartige Zuckungen, die nach Lösung der Unterbindung bald wieder aufhörten.

Gegen 8 Uhr abends war das Tier noch am Leben, wurde jedoch am nächsten Morgen tot und völlig erstarrt vorgefunden.

Sektion: In beiden Nieren zahlreiche weiße Streifen und Punkte, rechts mehr als links.

Der in der Blase vorgefundene alkalische Urin enthält wenig Eiweiß, ein geringes, grauweißes Sediment aus kleinsten Harnsäurekonkrementen

und vereinzelten kleineren Sphärolithen bestehend, und reichlich Harnsäure in Lösung (Kristallausscheidung bei Säurezusatz).

Im Herzen mehrere kleine Luftbläschen im rechten Ventrikel.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Zahlreiche »körnchenhaltige Zellkerne«, abwechselnd mit glänzenden Kernen.

Zahlreiche Zylinder von dunkelgrauen Sphärolithenmassen, die großenteils nicht mehr scharf gezeichnet sind; sehr lang und außerordentlich dick, auch in der Rinde (bis zu Glomerulusdicke).

Ferner kleinere, gut ausgebildete Sphärolithe haufenweise in erweiterten Rindenkanälchen frei im Lumen.

Mäßig feinkörnige Ausscheidung am freien Epithelsaum.

Bis auf wenige ganz nackte Kanälchen geringe Epitheldefekte; leichte Stauung in allen Gefäßen.

Die »körnchenhaltigen Zellkerne« zeigen vielfach einzelne, auffallend große Körnchen; dieselben finden sich auch im Lumen der erweiterten Gefäße, wobei sich jedoch nicht sicher feststellen läßt, ob sie frei zwischen den Blutkörperchen oder innerhalb derselben liegen.

Die Sphärolithe, welche die größeren Konkrementzylinder bilden, sind vielfach zusammengesintert und trüb graubraun gefärbt; keine Uratzellen.

Linke Niere: Viel weniger und dünnere Konkrementzylinder als rechts, meist nur aus kleinen Sphärolithen bestehend, völlig verwaschen und strukturlos.

Zahlreiche »körnchenhaltige Zellkerne«, reichlich auch in den Blutgefäßen der außerordentlich stark gestauten Venen (viel große, wie rechts).

Alle Gefäße, auch die Glomerulusschlingen, stark erweitert und prall gefüllt.

In den Markkanälchen lange Zylinder feinsten Konkrements, das mit sehr zahlreichen abgestoßenen Epithelien und bloßen Kernen vermischt ist.

Reichlich kernlose und zerrissene Epithelien der Rinde, viele Tubuli contorti mit schwach gefärbten Kernen und verwaschenen Zellgrenzen (Zellprotoplasma fast homogen trüb erscheinend).

Keine Uratzellen.

Versuch 18.

Kaninchen von 2200 g erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Vena jugularis (0,19 g pro Kilogramm).

Sofort nach Versorgung der Halswunde Abklemmen des vorher freigelegten linken Ureters auf 1 Stunde.

Nach Lösung der Abklemmung sorgfältiger Verschluß der Operationswunde, welche reaktionslos verheilt.

2 Tage nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: An beiden Nieren sind makroskopisch Veränderungen nicht nachweisbar.

Der frisch aus der Blase entnommene Urin enthält wenig Sed. lat.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Sehr wenig »körnchenhaltige Zellkerne«; im Mark, besonders an seinem Übergangsteil zur Rinde, Zylinder aus hellen, leidlich gut ausgebildeten Sphärolithen bestehend; die

Rinde ist fast ganz frei davon und läßt nur wenig Defekte der Epithelien erkennen.

In Mark und Rinde, besonders in letzterer, zahlreiche stark dilatierte Kanälchen.

Linke Niere: Inselweise wenig »körnchenhaltige Zellkerne«; gar keine Sphärolithe mehr, nur spärliche Zylinder, aus kleinsten verwaschenen Körnchen bestehend.

Reichlich verschwommene Zellgrenzen; körniges Exsudat im Lumen vieler Tubuli contorti.

Versuch 19.

Kaninchen von 3300 g erhält 0,5 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene injiziert (0,15 g Harnsäure pro Kilogramm).

Sofortige Unterbindung des linken, vorher freigelegten Ureters für 2 Stunden; sodann Lösung der Unterbindung und Vernähen der Wunde.

9 Stunden nach Injektion: Töten des Kaninchens durch Verblutenlassen.

Sektion: Rechte Niere läßt deutliche weiße Streifen erkennen.

Linke Niere vergrößert, cyanotisch, ohne sichtbare Zeichen von Uratablagerungen.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, inselweise abwechselnd mit Bezirken, die normale oder glänzende Kerne besitzen. (Wieder besonders große Körnchen wie in den beiden vorhergehenden Versuchen.)

Zahlreiche kleine und große Sphärolithe (oft verwaschen) in stark erweiterten Rindenkanälchen und in geringer dilatierten des Markes; manche Konkrementhaufen bestehen nur aus feinsten verwaschenen Körnchen.

Zahlreiche stark erweiterte Kanälchen der Rinde, nur wenige defekte Epithelien.

Ganz vereinzelte Uratzellen.

Linke Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne« (sehr viele ganz ausgefüllt mit schwarzen Körnchen), keine Sphärolithe oder feinkörnige Abscheidungen.

Stark erweiterte Markkanälchen; im Lumen der Tubuli contorti (verwaschene Zellgrenzen) körniges Exsudat.

Gruppe III: Harnsäure-Injektionen nach temporärer Unterbindung eines mittleren Arterienastes (anämische Nekrosen).

Als Grundlage für diese Versuche diente die Arbeit von O. Israel: Anämische Nekrose der Nierenepithelien[1]).

Die Unterbindung wurde in der Weise vorgenommen, daß nach Herausnahme der Niere und vorsichtigem, stumpfem Freipräparieren

1) Virchows Archiv 123, 1891.

der in den Hilus eintretenden Arterienäste um einen von ihnen, der auf eine Länge von $^1/_2$—1 cm isolierbar war, ein kurzes Stück sterilen, dünnen Gummischlauchs gelegt und um diesen herum ein Faden geknotet wurde; zwecks Aufhebung der Unterbindung ließ sich dieser Faden auf dem Gummi bequem mit einer Schere durchtrennen, und die Arterie füllte sich sofort wieder mit Blut.

Versuch 20.

Kaninchen von 2600 g. Abklemmung eines starken Astes der linken Nierenarterie 2 Stunden lang. Nach Entfernung der Ligatur wird die Niere reponiert und die Operationswunde versorgt.

24 Stunden nach Lösung der Unterbindung 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,15 g Harnsäure pro Kilogramm).

1 Stunde nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion: Abdomen frei von Flüssigkeit, rechte Niere zeigt geringe weiße Streifen und Punkte in Mark und Rinde; linke Niere läßt äußerlich einen deutlichen Unterschied zwischen der vorderen und hinteren Hälfte erkennen: die hintere ist viel heller, hell-graurot, die Grenze zieht in einer zackigen Linie von einem Pol zum andern.

Auf dem Durchschnitte sieht man in der normalen Hälfte dieselben weißen Streifen wie rechts; in der anämischen sind keine vorhanden.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, wenig Konkrementzylinder in Mark und Rinde, aus kleinen und großen Sphärolithen bestehend, in stark dilatierten Kanälchen mit oft zerrissenem Epithelbesatz; zahlreiche kleine Sphärolithe besonders in den Schleifen.

Ganz spärlich Uratzellen in der Rinde; manche Rindenepithelien defekt oder ganz ausgefallen; die Markkanälchen sind intakt, in ihrem Lumen vereinzelt abgestoßene Epithelzellen.

Linke Niere: Im anämischen Bezirke sind die Epithelien der gewundenen Kanälchen teils völlig zerstört und schollig degeneriert, kernlos oder mit zahlreichen Kerntrümmern durchsetzt, das ganze Lumen erfüllend, teils sind die Kerne noch leidlich erhalten und nur die Wände der Zellen sind zerrissen. Die Glomeruli, das Zwischengewebe und zahlreiche Kanälchengruppen innerhalb der anämischen Gebiete bleiben völlig intakt. Diese anämischen Bezirke sind vollkommen frei von jeder Konkrementbildung, während die anstoßenden ungeschädigten Teile dasselbe Bild geben wie rechts (auch Uratzellen sind nachweisbar).

Versuch 21.

Kaninchen von 1400 g. Abklemmen eines Astes der linken Nierenarterie 2 Stunden lang.

21 Stunden nach Lösung der Unterbindung Injektion von 0,6 g Harnsäure in 12 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,43 g Harnsäure pro Kilogramm).

30 Minuten nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Rechte Niere blaß, ödematös; zeigt deutlich weiße Streifen und Punkte. Linke Niere braunrot, zyanotisch, mit einem großen und mehreren kleinen helleren Bezirken auf der einen Seite.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Sehr reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, sehr große Massen feinkörniger Ausscheidung in stark erweiterten Kanälchen; haufenweise kleine und große Sphärolithe; sehr viele wandständige und abgestoßene Uratzellen, einen oder mehrere Sphärolithe enthaltend, besonders in den Schleifen.

In stark erweiterten geraden Kanälchen des Markes große Massen allerfeinster, schwach glänzender Körnchen.

Linke Niere: Anämische Bezirke wie beim vorigen Versuch völlig frei von irgendwelcher Konkrementbildung; in den abgrenzenden unveränderten Teilen enorme feinkörnige Ausscheidung am freien Zellrande, sehr viele kleine und große Sphärolithe in allen Kanälchen, zahlreiche Uratzellen in ganzen Reihen.

»Körnchenhaltige Zellkerne« mäßig, in den nekrotischen Bezirken fast gar keine oder nur in dem Zwischengewebe und den erhaltenen Kanälchen.

Versuch 22.

Kaninchen von 2500 g. Unterbindung eines Astes der linken Nierenarterie $1^1/_2$ Stunde lang.

26 Stunden nach Lösung der Unterbindung Injektion von 0,6 g Harnsäure in 12 ccm 10 $^0/_0$ iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,24 g Harnsäure pro Kilogramm).

40 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere und Vernähen der Wunde. Die exstirpierte linke Niere ist halb zyanotisch, halb weißgrau und zeigt makroskopisch keine Andeutung von weißen Streifen. (Am nächsten Morgen war das Kaninchen tot und völlig starr.)

Mikroskopischer Befund: In der linken Niere gleicht der anämische Teil dem vorher beschriebenen. Nur finden sich in den von ihm abführenden Kanälchen des Markes zahlreiche hyaline und epitheliale Zylinder; in vielen gewundenen Kanälchen sind die Kerne noch gut erhalten, die Zellen selbst aber homogen und gequollen.

In dem anämischen Bezirke wiederum keine Spuren von Harnsäurekonkrementen; scharf davon abgegrenzt in den gesunden Teilen reichlich feinkörnige Abscheidungen am freien Epithelsaum und zahlreiche kleine Sphärolithe haufenweise im Lumen. Ferner starke Erweiterungen der Rinden- und Markkanälchen und leichte Epitheldefekte.

Versuch 23.

Kaninchen von 2400 g. Abklemmung eines Astes der linken Nierenarterie $1^1/_2$ Stunden lang.

20 Stunden nach Lösung der Unterbindung Injektion von 0,6 g Harnsäure (in 12 ccm 10 $^0/_0$ iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,25 g Harnsäure pro Kilogramm).

30 Minuten nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren weiße Streifen im Mark nachweisbar; der Anteil der anämischen Bezirke daran ist nicht deutlich festzustellen.

Mikroskopischer Befund: Rechte Niere: Reichlich feinkörnige Abscheidungen und zahlreiche Konkrementballen, meist kleine Sphärolithe, in der Rinde mehr als im Mark.

Große Würste feinster Körnchen, vermischt mit desquamierten Epithelien in erweiterten Markkanälchen; wenig große Sphärolithe. Keine Uratzellen sichtbar.

Linke Niere: Nur geringe Zeichen von Nekrose; relativ wenige Kanälchen sind schollig degeneriert, bei den meisten nur leichtere Epitheldefekte: Quellung und geringe Trübung des Protoplasmas.

Auch in diesen nekrotischen Bezirken keine Konkremente die übrigen Teile wie rechts. Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne« in beiden Nieren.

Gruppe IV: Harnsäure-Injektionen bei Phosphorvergiftungen.

Versuch 24.

Kaninchen von 2600 g erhält am 1. Tage 5 ccm Ol. phosphorat.; am 2. Tage 5 ccm Ol. phosphorat.; am 3. Tage 0,6 g Harnsäure in 12 ccm 10 % iger Piperazinlösung (0,24 g Harnsäure pro Kilogramm).

(Das Ol. phosphorat. wurde per os gegeben). Nach der Injektion wurde das Tier sehr matt.

30 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

2 Stunden nach Injektion stirbt das Tier.

Sektion: In beiden Nieren Andeutungen von weißen Streifen, deutliche Verfettung; Leber gleichfalls verfettet.

Mikroskopischer Befund: Aus den in Formalin gehärteten, auf dem Gefriermikrotom geschnittenen Präparaten ergibt sich ein dem makroskopischen Bilde entsprechender Befund; die Leber ist völlig verfettet; beide Nieren zeigen reichliche kleine Fettröpfchen innerhalb der Epithelien, besonders der Tubuli contorti, geringere auch im Mark.

Linke Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, zahlreiche glänzende Kerne. Keine Sphärolithe und keine Uratzellen.

Sehr zahlreiche, den körnchenhaltigen Zellkernen gleichende, schwarze Körnchen innerhalb starker Blutgefäße (anscheinend nicht innerhalb von Blutkörperchen).

Rechte Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«. Lange Zylinder aus kleinen Sphärolithen in erweiterten Kanälchen, aber nicht sehr zahlreich. In großen Bezirken von Mark und Rinde nichts als glänzende Kerne.

Versuch 25.

Kaninchen von 1350 g erhält am 1. Tage 3 ccm Ol. phosphorat.; am 2. Tage 3 ccm Ol. phosphorat. per os; am 3. Tage 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10 % iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,22 g Harnsäure pro Kilogramm).

2 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Typische Fettleber, Nieren gelbgrau, makroskopisch ohne Spuren von Konkrementen.

Mikroskopischer Befund: Verfettung wie im vorigen Versuch.

Linke Niere: Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne«, glänzende Kerne, feinste schwarze Pünktchen rings an der Basis der Kanälchen. Nirgends auch nur kleinste Konkremente.

Rechte Niere: Wie linke, jedoch spärliche Zylinder kleinster Sphärolithen in den Markkanälchen, weniger »körnchenhaltige Zellkerne«; fast jedes Kanälchen ist umsäumt von einem Streifen mikroskopisch gerade noch sichtbarer schwarzer Pünktchen, viel stärker als links.

Gruppe V: Harnsäure-Injektionen bei Sublimatvergiftungen.

Versuch 26.

Kaninchen von 2300 g erhält am 1. Tage 0,2 ccm 5%iges Sublimat subkutan; am 3. Tage 0,5 ccm 5%iges Sublimat subkutan; am 4. Tage ist das Tier etwas weniger lebhaft und zittert leicht; es erhält daher 0,5 g Harnsäure in 12 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,22 g Harnsäure pro Kilogramm).

15 Minuten nach Injektion stirbt es.

Sektion: In beiden Nieren sind in der Rinde unregelmäßigere weiße Streifchen erkennbar, jedoch nicht in der typischen Anordnung der Harnsäurekonkremente.

Mikroskopischer Befund: In beiden Nieren ausgedehnte Nekrosen der Tubuli contorti; sie sind großenteils schollig degeneriert, verkalkt; teils ausgefallen, teils zerrissen; eine ganze Reihe ist jedoch noch leidlich gut erhalten. Bei einzelnen Kanälchen sind nur die Zellringe mit Kalk erfüllt, bei anderen auch das Lumen noch mit. Die übrigen Rindenkanälchen sind teils gut erhalten, teils in geringerem Maße geschädigt, wie man aus den schlecht gefärbten Kernen und Veränderungen des Zellprotoplasmas erkennen kann. Besonders im Mark hyaline und fein granulierte Zylinder nebst vereinzelten Epithelresten. Wenig »körnchenhaltige Zellkerne«. Nirgends Spuren von Harnsäure-Konkrementen.

Versuch 27.

Kaninchen von 2500 g (da bei weiteren Versuchen mit 5%igem Sublimat vor der Zeit 4 Kaninchen plötzlich starben, mußte ich zu einer dünneren Lösung übergehen), erhält am

1.	Tage	0,02	ccm	2,5%iges	Sublimat	subkutan
3.	»	0,04	»	2,5	»	»	»
5.	»	0,04	»	2,5	»	»	»
8.	»	0,02	»	2,5	»	»	»
9.	»	0,02	»	2,5	»	»	»
11.	»	0,02	»	2,5	»	»	»

13. » 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung (0,16 g Harnsäure pro Kilogramm).

$1^3/_4$ Stunden nach Injektion: Exstirpation der linken Niere und Injektion von 20 ccm Trypanblau in die Ohrvene.

Am 14. Tage 10 ccm Trypanblau und 0,4 g Harnsäure in 10 ccm $10^0/_0$iger Piperazinlösung in die Ohrvene.

2 Stunden nach Injektion stirbt es und wird sofort seziert.

Sektion: Linke Niere: wenige weiße Streifchen in Rinde und Andeutungen davon im Mark. Rechte Niere: deutliche Streifen in Mark und Rinde.

Mikroskopischer Befund: Beide Nieren bieten in bezug auf Verkalkung und Degeneration dasselbe Bild wie beim vorigen Versuch.

Linke Niere: Ganz spärliche »körnchenhaltige Zellkerne«, vereinzelte glänzende Kerne. Hier und da wenige glänzende, helle Körnchen am Epithelrande und frei im Lumen, nur ganz vereinzelte kleine Sphärolithe.

Rechte Niere: Von der Blaufärbung ist mikroskopisch fast nichts mehr zu erkennen. Geringe »körnchenhaltige Zellkerne«, wenig glänzende Kerne. Zahlreiche feinkörnige Massen und lange Zylinder von kleinen Sphärolithen in erweiterten Kanälchen des Markes und der Rinde; feinkörnige Ausscheidung am freien Epithelrande einzelner Tubuli contorti.

Starke zystische Erweiterung der abführenden Kanälchen der Rinde, mit teilweisen Epitheldefekten.

Gruppe VI: Harnsäure-Injektionen bei starker Natriumentziehung durch Reisfütterung.

Die in dieser Versuchsreihe benutzten Tiere bekamen während mehrerer Wochen nur Reis und Wasser als Futter.

Versuch 28.

Kaninchen von 1350 g, welches 2 Wochen lang mit Reis gefüttert wurde, erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm $10^0/_0$iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,22 g pro Kilogramm).

25 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

$2^1/_2$ Stunde nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: Beide Nieren zeigen makroskopisch keine Spuren von Uratablagerungen.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne« und glänzende Kerne in Rinde und Mark; sonst völlig normale Niere, gleichfalls keine Epitheldefekte.

Rechte Niere: Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne«, besonders in der Rinde und allerfeinste Pünktchen diffus im Protoplasma zahlreicher Tubuli contorti; besonders stark ausgeprägt bei einer Gruppe von 40 bis 50 Kanälchen, bei denen das Protoplasma bei schwacher Vergrößerung stark getrübt erscheint. Starke Vergrößerung ergibt, daß es in einem mehr oder weniger breiten basalen Streifen oder auch vollkommen ausgefüllt ist mit den oben erwähnten schwarzen Pünktchen, die im auffallenden Lichte glänzend weiß leuchten.

Wiederum keine Spuren von Konkrementen, völlig normale Niere.

Ein Kontrollversuch mit einem ungefähr gleich schweren Tier und der gleichen Dosis Harnsäure (Versuch Nr. 4 der Gruppe I) ergab in beiden Nieren makroskopisch deutlich sichtbare Konkrementstreifen, mikroskopisch viel Sphärolithe, reichlich feinkörnige Abscheidung und wenige Uratzellen.

Versuch 29.

Kaninchen von 1480 g, welches $2^1/_2$ Woche lang mit Reis gefüttert wurde, erhält 0,8 g Harnsäure in 16 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,34 g Harnsäure pro Kilogramm).

25 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

2 Stunden nach Injektion stirbt das Tier und wird sofort seziert.

Sektion: In beiden Nieren keine Spuren von Harnsäurekonkrementen makroskopisch nachweisbar.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne«, viel glänzende Kerne. In ganz wenigen Rindenkanälchen eine sehr geringe feinkörnige Abscheidung (nur allerfeinste Körnchen).

Rechte Niere: Mäßig »körnchenhaltige Zellkerne«, viel glänzende Kerne. In zahlreichen Rinden- und Markkanälchen reichlich feinkörnige Abscheidungen, aus allerfeinsten hellgelben Körnchenmassen und kleineren Sphärolithen bestehend, im Mark lange dünne Zylinder davon; nirgends dickere Ballen. Wenige gut ausgebildete kleine bis mittelgroße Sphärolithe; nirgends große Sphärolithe und Uratzellen. Epithelien fast durchweg völlig intakt.

Versuch 30.

Kaninchen von 1450 g, welches 18 Wochen lang mit Reis gefüttert wurde, erhält 0,5 g Harnsäure in 12 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,34 g Harnsäure pro Kilogramm).

30 Minuten nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

$2^1/_2$ Stunden nach Injektion: Töten des Tieres durch Verblutenlassen.

Sektion und mikroskopischer Befund wie beim vorhergehenden Versuche (Nr. 28).

Versuch 31.

Kaninchen von 2560 g, welches 3 Wochen mit Reis gefüttert wurde, erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,12 g Harnsäure pro Kilogramm).

1 Stunde nach Injektion: Exstirpation der linken Niere.

3 Stunden nach Injektion: Töten durch Verblutenlassen.

Sektion: In beiden Nieren makroskopisch keine Spuren von Konkrementen. Der aus der Blase entleerte Urin enthält wenig Sediment, das keine Murexidprobe gibt und größtenteils aus allerfeinsten Körnchen besteht; keine Sphärolithe, kein Eiweiß.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Nur wenig »körnchenhaltige Zellkerne«, zahlreiche glänzende Kerne, sonst völlig normal.

Rechte Niere: Zahlreiche glänzende Kerne, ganz wenige Haufen feinsten Konkrements in nicht dilatierten Markkanälchen. Sonst völlig normaler Befund.

Versuch 32.

Kaninchen von 1500 g, welches 4 Wochen lang mit Reis gefüttert wurde, erhält 0,4 g Harnsäure in 10 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,27 g Harnsäure pro Kilogramm).

5 Stunden nach Injektion: Exstirpation der linken Niere und Injektion von 10 ccm Lithionkarmin in die Ohrvene.

17 Stunden später wiederum 10 ccm Lithionkarmin und gleich darauf 0,3 g Harnsäure in 8 ccm 10%iger Piperazinlösung in die Ohrvene (0,2 g Harnsäure pro Kilogramm bei einer Niere).

45 Minuten nach Injektion stirbt das Tier.

Sektion: In der rechten Niere wie auch in der exstirpierten linken makroskopisch keine Spuren von Konkrementen. Der aus der Blase entnommene Urin enthält Eiweiß und ein reichliches flockiges Sediment, das keine Murexidprobe ergibt und aus einer großen Anzahl dünner Zylinder besteht, die sich aus Reihen feinster Körnchen zusammensetzen; solche feinste Körnchen auch isoliert in großen Massen, deutlich rosa gefärbt, wie auch alle übrigen Urinbestandteile; vereinzelte abgestoßene Epithelien mit deutlich rot gefärbten Kernen. Die rechte Niere ist schön rot gefärbt.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Wenig »körnchenhaltige Zellkerne« und glänzende Kerne. Nur an einer Stelle ein Häufchen dunklen, feinsten Konkrements im Lumen eines Markkanälchens.

Rechte Niere: Mikroskopisch ist von einer Rotfärbung nichts zu zu sehen. Reichlich »körnchenhaltige Zellkerne« und glänzende Kerne; keine Spur von Konkrementen. Mäßig zerfallene Zellen und vereinzelte hyaline Zylinder.

Gehen wir die im zweiten Teil ausgeführten und in der Tabelle II kurz zusammengestellten Versuche gruppenweise durch, so ergibt sich folgendes:

Drei Versuche mit Harnsäure-Injektionen mit anschließender Ureterunterbindung eine Stunde lang (Nr. 17 und 18) und zwei Stunden lang (Nr. 19) zeigen bei verschieden langen Zeiten nach Lösung der Unterbindung alle ein einheitliches Ergebnis:

Die linken unterbundenen Nieren sind mehr oder weniger zyanotisch, die Markkanälchen erweitert; in der Rinde Zeichen einer leichteren Zellbeschädigung: verschwommene Zellgrenzen, körniges Exsudat im Lumen der gewundenen Kanälchen, die nicht dilatiert sind, wenige zerrissene Epithelien.

Makroskopisch und mikroskopisch findet sich in den rechten, als Kontrollorgane dienenden Nieren das gewöhnliche Bild der Konkrementbildung; in den linken dagegen sind nur geringe Mengen feinkörniger Ausscheidung und kleiner Sphärolithe oder überhaupt nichts davon vorhanden.

Tabelle II.

Harnsäure pro kg	Zeit	Experimentelle Nierenschädigung	Harnsäure-Konkremente in normaler Niere	Harnsäure-Konkremente in geschädigter Niere
II. Linksseitig. tempor. Ureterunterbindung				
17. 0,28 g	unbekannt	l. viel geschäd. u. zerriss. Rindenepithelien	r. viel Sph. (gr. Zylinder) mäßig feinkörn. Ausscheid.	l. wenig dünne Zylinder kleiner Sphärol.
18. 0,19 g	l. u. r. 2 Tage	l. viel verwasch. Zellgrenzen, körn. Exsud.	r. Konkr.-Zyl. (kl. deutl. Sphär.) bes. im Mark	l. ganz wenige Hauf. kleinst. Körnchen
19. 0,15 g	l. u. r. 9 Stunden	l. viel verwasch. Zellgrenzen, körnig. Exsud.	r. viel gr. u. kl. Sphär. (gr. Zylinder) spärl. Uratzellen	l. keine
III. Part. temp. Arterienunterbindung				
20. 0,15 g	l. u. r. 1 Stunde	l. anäm. Nekrose: bis zu schollig. Degeneration geschädigte Epith. zwischen intakten Kanälchen (20. u. 21.)	r. wen. Konkr.-Zyl. (gr. u. viel kl. Sphär.) wenig Uratzellen	geschäd. Teil: keine normal. » wie r.
21. 0,43 g	l. u. r. 30 Min.		r. viel feink. Ausscheid., viel gr. u. kl. Sphär. und Uratzellen	geschäd. Teil: keine normal. » wie r.
22. 0,24 g	1,40 Min.	l. wie oben; hyal. u. epithel. Zyl.	l. Niere, norm. Teil: reichl. feink. Abscheid., viel Sphär. l. 40 Min.	geschäd. Teil: keine normal. » viel
23. 0,25 g	l. u. r. 30 Min.	wie bei Nr. 20	r. viel feink. Ausscheid., viel Konkr.-Zyl. kl., wen. gr. Sphär.	geschäd. Teil: keine normal. » wie r.
IV. Phosphorvergiftungen			geschädigten Nieren:	
24. 0,24 g	1,30 Min. r. 2 Stunden	l. u. r. reichl. verfett. Epith. bes. der Rinde	l. keine Konkremente r. wenige lange Würste von kl. Sphärolithen	
25. 0,22 g	l. u. r. 2 Stunden	l. u. r. reichl. verfett. Epith. bes. der Rinde	l. u. r. keine Konkremente	

Fortsetzung von Tabelle II.

Harnsäure pro kg	Zeit	Experimentelle Nierenschädigung	Harnsäure-Konkremente in geschädigten Nieren
V. Sublimatvergiftungen			
26. 0,22 g	l. u. r. 15 Minuten	gew. Kan. zahlr. zerriss., scholl. degen. oder verkalkt.	l. und r. keine Konkremente
27. 0,16 g 0,16 »	l. $1^3/_4$ Std. r. 2 »	l. und r. wie bei Nr. 26	l. sehr wenig feink. Abscheid. und kl. Sphär. r. mäßig feink. Abscheid. u. kl. Sphär.
VI. Reisfütterung			
28. 0,22 g	l. 25 Min. r. $2^1/_2$ Std.	Natriumarmut der Gewebe	l. und r. keine Konkremente
29. **0,54** g	l. 25 Min. r. 2 Std.	» » »	l. sehr wenig feinkörnige Abscheidung r. reichl. feink. Abscheid., wen. kl. Sphärol., keine gr. Sphärol., keine Uratzellen
30. 0,34 g	l. 30 Min. r. $2^1/_2$ Std.	» » »	l. und r. wie beim vorhergehenden Versuch
31. 0,12 g	l. 1 Std. r. 3 »	» » »	l. keine Konkremente r. wenige Haufen feinster Konkremente
32. 0,27 g 0,20 »	l. 5 Std. r. 45 Min.	» » »	l. nur ein Häufchen feinster Konkremente r. keine Konkremente

Der große Unterschied in der Konkrementbildung zwischen links und rechts läßt sich auch an der verschiedenen Weite der Kanälchenlumina deutlich nachweisen: rechts zahlreiche, stark dilatierte Kanälchen, links keine Spuren irgend einer Erweiterung.

Bemerkenswert ist hierbei besonders Versuch Nr. 18. Hier beweißt die Tatsache, daß in der rechten Niere noch zwei Tage nach einer nur mittleren Dosis von 0,19 g pro Kilogramm reichliche Konkremente vorhanden sind, ein deutliches Verschleppen der Ausscheidung.

Die durch temporäre Unterbindung eines mittleren Arterienastes ($1\frac{1}{2}$ oder 2 Stdn. lang) und längere Wiederdurchströmung (20—26 Stdn. lang) erzeugten Veränderungen an den Nierenepithelien boten das typische Bild der anämischen Nekrose eines verschieden großen, keilförmigen Bezirkes der linken Niere: Glomeruli, Gefäße, Zwischengewebe und ein Teil der Rindenkanälchen sind gut erhalten, die meisten anderen mehr oder weniger geschädigt bis zu völligem Untergang (vgl. Protokolle Gruppe III und Tabelle II).

Alle 4 Versuche zeigen völlig übereinstimmend in den rechten unberührten Nieren den typischen Konkrementbefund, ebenso in den ungeschädigten Teilen der linken Nieren (30—40 Minuten nach den Harnsäure-Injektionen); die ganzen Bezirke der anämischen Nekrose dagegen enthalten absolut nichts von Uratkonkrementen, obwohl in Versuch Nr. 21 eine sehr reichliche Dosis (0,43 g pro Kilogramm) injiziert worden war.

Bei 2 Phosphorvergiftungen (Gruppe IV) lagern in den Rindenepithelien, weniger in denen des Markes und im interstitiellen Gewebe, zahlreiche kleinste Fettröpfchen.

Trotz der reichlichen Harnsäuredosen und der hinreichenden Intervalle ($\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden) sind entweder gar keine Uratkonkremente vorhanden oder nur wenige dünne Zylinder kleinster Sphärolithe.

Ganz ähnlich steht es mit den beiden Sublimatvergiftungen (Gruppe V). Die Nieren zeigen starke Veränderungen der Epithelien der Tubuli contorti neben einer ganzen Anzahl gut erhaltener gewundener Kanälchen: von den geringsten Graden der Zellschädigung bis hinauf zu ausgedehnter Verkalkung sind alle Stadien vertreten.

Die Harnsäure-Injektion läßt bei Kaninchen Nr. 26, das eine Viertelstunde danach stirbt, überhaupt keine Uratkonkremente entstehen, und bei dem anderen (Nr. 27) ist $1\frac{3}{4}$ bzw. 2 Stunden nach Injektion nur sehr wenig oder mäßige feinkörnige Ab-

scheidung aufgetreten und wenige dünne Zylinder kleiner Sphärolithe.

Somit stimmen alle diese Versuche ohne Ausnahme miteinander überein. Denn eine Schädigung der Zelle von den ersten Anfängen (nach einseitiger temporärer Ureterunterbindung oder Phosphorvergiftung) bis zu völligem Absterben und Verkalken der gewundenen Kanälchen (bei anämischer Nekrose und Sublimatvergiftung) begünstigt in keiner Weise eine geformte Ausscheidung der Harnsäure in ihr. Im Gegenteil ist jede Schädigung der Funktion der Zelle sonach angetan, die geformte Harnsäurebildung entweder ganz zu sistieren oder in hohem Grade herabzusetzen und zu verlangsamen.

Wir dürfen deshalb den Schluß, den Aschoff aus den histologischen Befunden auf den Mechanismus der Harnsäure-Ausscheidung gezogen hat, durch diese biologischen Versuche als bewiesen betrachten, und die geformte Ausscheidung von Harnsäure bei Vermehrung des Harnsäuregehalts des Blutes als eine Partialfunktion der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und Schleifen ansehen, in soweit und solange diese unversehrt bleiben.

Diese Funktion der Epithelzellen bestimmter Nierenabschnitte, aus sich heraus geformte Harnsäure in den Urin zu sezernieren, stellt bei Vögeln, Reptilien und den Wirbellosen deren normalen Ausscheidungsmodus dar.

Beim Säuger wird für die Norm diese Art der Elimination kaum noch benutzt. Unter normalen Verhältnissen vermag er vielmehr alle in den Nieren auszuscheidende Harnsäure in gelöster Form abzusondern. Auch ein geringes Plus im Blute kreisender Harnsäure (vgl. Versuch Nr. 7 der Tabelle I) kann in dieser selben Weise noch bewältigt werden.

Tritt jedoch unter abnormen Verhältnissen eine erhöhte Anforderung an die Harnsäureelimination der Säugerniere heran und ist ihre maximale Fähigkeit überschritten, die in Rede stehende Substanz in gelöster Form auszuscheiden, so wohnt auch der Säugerniere der phylogenetisch ältere Ausscheidungsmodus, der ihr als Reservefunktion noch erhalten geblieben ist, immer noch inne: die Sekretion feiner Uratkörnchen in die Kanälchenlumina hinein. Das lehrt uns ebensosehr der genuine Harnsäure-Infarkt beim menschlichen Neugeborenen, wie der soeben ausführlich geschilderte arteficielle am Kaninchen und Hund.

Dieser Punkt bedeutet wahrscheinlich die Grenze der physiologischen Funktion. Denn es ist nicht sicher zu unterscheiden, ob die kleinen und größeren ausgebildeten Sphärolithe, die in den Epithel-

kuppen entstehen, noch unter Erhaltung der Zellen ausgestoßen werden können. Ausgeschlossen wäre es freilich nicht, daß eine Steigerung der ausstoßenden Kräfte die Elimination durch die Zellwand dennoch zustande brächte, zumal wir in der Harnkugelbildung der Schnecken ein Analogon dazu besitzen; oder aber es führen diese intrazellulären Sphärolithe immer zur Bildung der Uratzelle; ein Vorgang, der insofern als pathologischer Abschluß einer physiologischen Erschöpfung aufgefaßt werden muß, als unweigerlich der Tod der Zelle damit verknüpft ist.

Die Beschäftigung mit diesen außerordentlich mannigfachen Bildern der Harnsäurekonkremente und ihrem Verhältnis zu den einzelnen epithelialen Elementen der Niere lenkte meine Aufmerksamkeit auf zahlreiche Analogien, die zwischen der Ausscheidung der Harnsäure und derjenigen der bekanntesten Vitalfarben, besonders des Lithionkarmins bestehen. Im folgenden will ich diese im Anschlusse an die Arbeit von Schlecht: »Resorption und Ausscheidung des Lithionkarmins« kurz zusammenfassen:

Nachdem Lithionkarmin und Harnsäure in gelöster Form in die Blutbahn eingebracht worden sind, werden sie durch die Nieren ausgeschieden und zwar in ganz bestimmten Abschnitten derselben: den Tubuli contorti und den Henleschen Schleifen.

Beim Lithionkarmin sieht man, wie es innerhalb des Protoplasmas dieser Zellabschnitte in Form von regelmäßigen feinen Körnchen sichtbar wird, und wie diese ins freie Lumen austreten; — feine (hellgelbe) Körnchen innerhalb des Protoplasmas der gewundenen Kanälchen konnte ich bei der Uratausscheidung gelegentlich ebenfalls beobachten; daß sie innerhalb des Zelleibes nicht sehr deutlich sind, ist bei der hellgelben Farbe bis völligen Farblosigkeit kleiner Uratgebilde nur verständlich.

(Bei der Ausfällung der intrazellulären Harnsäure mit ammoniakalischer Silberlösung nach André und Courmont fand ich das Protoplasma mit zahlreichen kleinen schwarzen Körnchen von Silberurat gesprenkelt.)

Am freien Epithelsaum sind jedenfalls ebensolche gleichmäßige hellgelbe Körnchen reihenweise sichtbar, ganz entsprechend den Karminkörnchen.

»Bei geringeren Stoffwechselalterationen scheint manchmal auch eine Herabsetzung des Karminstoffwechsels einzutreten, indem die Intensität der Ablagerung oder Ausscheidung des Farbstoffes in und durch die Zellen bei leichter Schädigung derselben abnimmt, vgl. Phosphornephritis« (Schlecht). — Für Harnsäure konnte ich bei

Phosphornephritis (Kaninchen Nr. 24 und 25) genau denselben Befund erheben.

»Bei starker Schädigung karminhaltiger Zellen schwindet die distinkte Granulierung und es tritt eine diffuse Färbung des Protoplasmas und eine Kernfärbung mit Karmin ein; tote Zellen lagern kein Karmin in körniger Form mehr ab.« — Bei Harnsäure sind die Uratzellen mit Vesuvin, durch welches sich diese lebhaft färbt, intensiv braun tingiert; bei unfertigen Uratzellen im ungefärbten Präparat gelb glänzende, mit Vesuvin deutlich abgegrenzte Zellkuppen; bei vielen Präparaten ist mir aufgefallen, daß sich die abgestoßenen geschrumpften Kerne im Kanälchenlumen, die zwischen den Sphärolithen lagen, mit Vesuvin tief braun färbten, obwohl es doch als Kernfarbstoff nur die ungeschädigten Kerne deutlich färben müßte; bei gleichzeitiger Karmininjektion waren diese Kerne tief rot gefärbt: das einzige, was überhaupt die rote Farbe behalten hatte.

Solche intensiv braune Kerne fand ich auch in den Markkanälchen bei einzelnen Harnsäureinfarkten beim Neugeborenen.

Es geht aus diesen Nebeneinanderstellungen hervor, daß zweifellos manches gleichartige in der Ausscheidung dieser beiden hochmolekularen Körper, welche kolloidal gelöst im Blute zirkuliren, besteht, und daß eine Beachtung dieser Parallelen für weitere Arbeiten geboten erscheint. Ein Mehr läßt sich bis jetzt noch nicht sagen.

Bei der Zusammenfassung meiner Versuche habe ich bisher einen regelmäßigen Befund ganz außer acht gelassen: die bereits in Protokoll Nr. 1 näher beschriebenen »körnchenhaltigen Zellkerne«.

Sie fehlen nur in den Versuchen Nr. 6 rechts, Nr. 7 rechts und Nr. 9, bei denen entweder die Dosis zu klein oder die verstrichene Zeit zu lang ist.

Merkwürdigerweise habe ich bei keinem der zahlreichen Autoren, die unter ähnlichen oder sogar ganz gleichen Versuchsanordnungen Harnsäure injiziert haben, irgendeine Erwähnung solcher Gebilde finden können.

Über ihre Formen verweise ich auf das in Protokoll Nr. 1 Gesagte.

Bei normalen Kaninchen sind sie nicht vorhanden, wie ich mich an mehreren gleichfalls nach Carnoy fixierten normalen Nieren überzeugen konnte. Sie hängen zweifellos mit der Injektion der Harnsäurelösung zusammen, was aus ihrem synchronen Auftreten mit den Uratkonkrementen hervorgeht.

Der Konkrementbildung geht ihr Erscheinen im allgemeinen

einige Zeit schon voraus und überdauert sie beträchtlich, um allmählich wieder abzuklingen. Bereits aus diesen allgemeinen Angaben geht hervor, daß es sich nicht um ein Kunstprodukt handeln kann, woran ich zunächst dachte. Ein solcher Einwand läßt sich auch schon widerlegen durch die regelmäßige Anordnung innerhalb der Zellkerne oft inselförmiger Gebiete, während die daneben liegenden Bezirke fast frei davon sind.

Bei einigen Versuchen mit sehr starken Dosen fanden sich neben den beschriebenen intranukleären Körnchen noch zahlreiche schwarze Pünktchen, die die Kanälchen netzförmig umsäumten (intravasculär) und sehr zahlreiche innerhalb des Zellprotoplasmas, bei Kaninchen Nr. 28.

Dieselben Körnchen fanden sich außerdem oft reichlich in den Kernen der Bindegewebszellen, ferner in den Kernen sowohl von Leberzellen als auch von Pulpazellen der Milz (Hund Nr. 10).

Ihre mineralogische Untersuchung ergab, daß es entweder amorphe Gebilde oder Kristalle des regulären Systemes sind.

Als einzigen analogen Befund konnte ich aus N. Andreew: »Über die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin« und Goldmann: »Vitale Färbung und Chemotherapie« entnehmen, daß in der Leber eine vitale Blaufärbung der Leberzellkerne vorkommt bei Injektion von Sulforhodamin bei der Maus; und zwar entsteht sie nicht durch eine diffuse Blaufärbung, sondern durch eine Ausscheidung des Farbstoffes in Kristallform.

Bei Kaninchen Nr. 7, bei dem es weder in den Nieren noch im Urin zu einer Konkrementausscheidung kam, das aber $^1/_2$ Stunde nach der Injektion noch sehr zahlreiche körnchenhaltige Zellkerne aufwies, fand sich im Urin ein sehr reichliches Sediment von langen, dünnen Zylindern, die aus mehreren Reihen perlschnurartig nebeneinander liegender und zusammenhängender heller Körnchen bestanden; da dies Sediment keine Murexidprobe gab, enthielt es offenbar keine Harnsäure. Derselbe Sedimentbefund wurde auch bei Kaninchen Nr. 12, das $2^1/_2$ Monate hindurch jeden 3. Tag 0,31 g Harnsäure pro Kilogramm subkutan und Kaninchen Nr. 13, das einmal 0, 31 g pro Kilogramm Harnsäure subkutan erhalten hatte, erhoben; beide zeigten gleichfalls in den Nieren sehr zahlreiche körnchenhaltige Zellkerne.

Auch im Lumen der Nierenkanälchen, besonders des Markes sah ich vielfach lange Zylinder allerfeinster Körnchen in ungefärbten Präparaten.

Es besteht also vermutlich ein Zusammenhang zwischen den schwarzen Körnchen innerhalb der Zellkerne und dem körnigen Sediment im Urin.

Da die Farbe der intranukleären Körnchen eine weit dunklere ist, als ich sie von der Harnsäure aus kannte, und das Sediment auch bei exaktester Anwendung der gegebenen Vorschriften keine Murexidprobe gab, so mußte ich daran denken, daß diese Gebilde durch das angewandte Lösungsmittel der Harnsäure, das Piperazin, hervorgerufen werden könnten.

Der Versuch eines mikrochemischen Nachweises des Piparazins innerhalb der Zellkerne durch Behandlung der Schnitte mit Salzsäure und Wismutjodid-Jodkalium fiel insofern negativ aus, als keine Rotfärbung der Kerne eintrat; darauf injizierte ich einem Kaninchen 7 ccm des von mir zur Harnsäurelösung benutzten 10%igen Piperazins (bei größeren Dosen überstanden die Tiere die Injektion nicht) und erhielt in dem stark basischen Urin dasselbe Sediment, sowie in den Nieren zahlreiche körnchenhaltige Zellkerne; in Leber und Milz dagegen waren nur ganz wenige zu erkennen.

Da es trotzdem nicht wahrscheinlich erschien, daß diese Körnchen eine Ausscheidung des leicht hygroskopischen Piperazins darstellten und ich in den Nieren einer zwei Wochen alten menschlichen Frühgeburt ganz dieselben schwarzen Körnchen innerhalb der Zellkerne zahlreicher Nierenepithelien und Glomerulus-Kapillarendothelien, wie auch im Innern der Blutgefäße gefunden hatte, injizierte ich einem weiteren Kaninchen 0,13 g pro Kilogramm Harnsäure in 1,5%iger Kalilauge gelöst und erhielt wiederum sehr reichliche körnchenhaltige Zellkerne, ferner sehr viele feinkörnige Ausscheidungen, Sphärolithe und Uratzellen in Mark und Rinde.

So lassen also diese Versuche schließen, daß weder die Harnsäure noch das Piperazin als solches diese Körnchen hervorrufen; das Gemeinsame in allen drei Versuchen ist das Vorhandensein einer Lauge, die ein gutes Lösungsmittel für Harnsäure darstellt. Dieses muß die in den Zellkernen und im Protoplasma beobachteten Veränderungen hervorrufen, begleitet von besonderer Beteiligung und Ausscheidung in den Nieren. Genaueres läßt sich hierüber bis jetzt noch nicht sagen.

Es bleibt mir nur noch übrig, kurz auf die letzte Versuchsreihe einzugehen, die Ergebnisse bei Harnsäureinjektion und gleichzeitiger starker Natriumentziehung durch Reisfütterung.

van Loghen (zitiert bei Cohn) hatte gezeigt, daß subkutan angelegte kristallinische Harnsäuredepots innerhalb von acht Tagen in solche von harnsaurem Natron (dem Hauptbestandteil der Gichtknoten)

umgewandelt werden, und daß diese Umwandlung durch Zusatz von Natron zur Nahrung beschleunigt wird.

Im Anschluß daran konnte Cohn feststellen, daß bei energischer Natriumentziehung durch wochenlange Fütterung mit dem fast natriumfreien Reis, die Umwandlung dieser kristallinischen Harnsäuredepots in Natriumurat fast vollständig ausblieb. Setzte er jedoch bei einem Reistier der Nahrung Natrium zu, so vollzog sich die Umwandlung wie gewöhnlich. Zusatz von Kalium zur Nahrung verhinderte gleichfalls die Uratbildung.

Es schien mir nun interessant, zu verfolgen, ob sich die Niere, die ja in Gestalt der Harnsäurekonkremente ebenfalls Natriumurate bildet, in gleicher Weise verhalte.

Und in der Tat zeigen alle fünf Injektionen an Reistieren mit großer Gleichmäßigkeit eine völlig aufgehobene oder zu mindestens sehr verlangsamte und außerordentlich herabgesetzte Konkrementbildung (das gleich schwere Kontrolltier mit normaler Nahrung enthält reichlich Uratkonkremente in beiden Nieren).

Besonders bemerkenswert ist Kaninchen Nr. 29, das, obwohl es die enorm hohe Dosis von 0,54 g Harnsäure pro Kilogramm erhalten hatte, trotzdem nach 25 Minuten nur geringe feinkörnige Abscheidung und nach 2 Stunden selbst ganz wenige kleine Sphärolithe und etwas reichlichere feinkörnige Abscheidung zeigte.

Hieraus geht hervor, daß auch für die geformte Sekretion der Harnsäure in der Nierenzelle ein gewisses Mindestmaß verfügbaren Natriums in den Gewebssäften eine notwendige Vorbedingung ist.

Ich möchte an diesen interessanten Befund nicht den Versuch irgendeiner Auslegung der dabei in den Gewebssäften hervorgerufenen Umsetzungen anschließen. Namentlich will ich daran nicht, wie Cohn es getan hat, Nutzanwendungen für die Theorie der Gicht knüpfen. Denn dazu reichen zweifellos diese vereinzelten Beobachtungen nicht aus.

Die grundlegende Bedeutung der Harnsäure für die Gicht ist ganz sicher auch durch diese Beobachtung einer Beinflussung ihrer geformten Ausscheidung durch Natriumentziehung noch in keiner Weise antastbar.

Zusammenfassung.

Das Kaninchen scheidet bei intravenöser Injektion gelöster Harnsäure in Mengen von mindestens 0,08 g pro Kilogramm Körpergewicht geformte Urate in den gewundenen Kanälchen und Henleschen Schleifen aus.

Die ersten Uratkonkremente sind schon 5 Min. nach der Injektion innerhalb der Kanälchenlumina nachweisbar. Die durch Anlagerung gelöster Harnsäure sich vergrößernden Uratsphärolithe haben Kugelform; Abweichungen davon werden durch gegenseitige Raumbeengung hervorgerufen.

Bei subkutanen Harnsäureinjektionen führen gleiche und größere Dosen infolge des verlangsamten Eintritts derselben in die Blutbahn nicht zur Konkrementbildung in den Nieren.

Zellschädigungen von einfacher Verfettung bis zu scholliger Degeneration der Rindenkanälchen wirken hemmend auf die Konkrementbildung oder heben sie ganz auf; je größer die funktionelle Schädigung der Epithelien, um so geringer ist die Bildung geformter Urate.

Die geformte Harnsäureausscheidung ist also eine Partialfunktion bestimmter Nierenepithelien.

Die im Tier experimentell erhaltenen Bilder gleichen in vieler Hinsicht den beim menschlichen Harnsäureinfarkt beobachteten.

Die Sekretion der Uratkonkremente in den Urin bietet zahlreiche Analogien mit der der Vitalfarben, insbesondere des Lithionkarmins.

Bei fast allen Versuchen kommen feinste Körnchen innerhalb der Zellkerne zur Beobachtung, deren Auftreten mit der geformten Uratbildung synchron verläuft.

Erforderlich für die Bildung von Uratkonkrementen ist schließlich ein gewisser Natriumgehalt der Gewebssäfte.

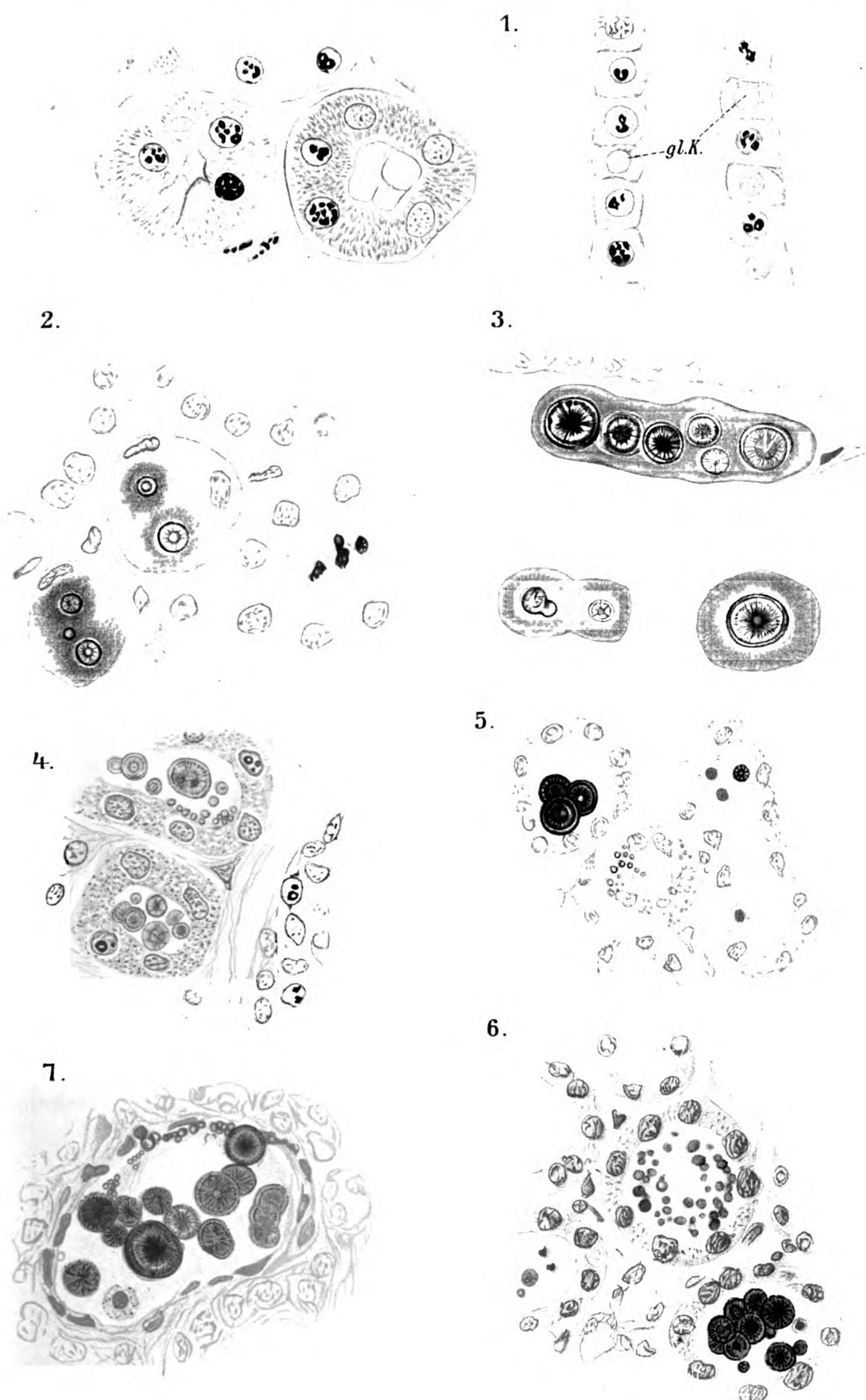
Literatur.

1. N. Andreew, Über die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin. Virchows Archiv 1911, Bd. 204. — 2. Aschoff, Histologische Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Verhandlungen der Deutschen patholog. Gesellschaft, 2. Tagung 1900. — 3. Aschoff, Pathologische Anatomie 1900. — 4. Brugsch, Diagnose, Wesen und Behandlung der Gicht. Berliner klin. Wochenschr. 49. Jahrg., Nr. 34, 1911. — 5. S. Cohn, Die Bedeutung des Natriums und Kaliums für die Entstehung und Heilung der Gicht, mit Berücksichtigung des Radiums, nach Tierversuchen. Berl. klin. Wochenschr. 49. Jahrg. Nr. 12, 1912. — 6. Ebstein und Nicolaier, Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows Archiv Bd. 143, 1896. — 7. Ebstein und Nicolaier, Künstliche Darstellung von harnsauren Salzen in der Form von Sphärolithen. Virchows Archiv Bd. 123. — 8. Falta und Nowaczynski, Über die Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse. Berl. klin. Wochenschr. 49. Jahrg., Nr. 38, 1912. — 9. Frank und Bauch, Über den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung.

Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32. — 10. Frank-Przedborski, Untersuchungen über die Harnsäurebildungen aus Nukleinsäure und Hypoxanthin unter dem Einflusse des Atophans. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 68, 1912. — 11. Freudweiler, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 63, 1899. — 12. Goldmann, Vitale Färbung und Chemotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36, — 13. Groß, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. Zieglers Beiträge Bd. 51, 1911. — 14. Gudzent und Apolant, Eine einfache Methode zum Nachweis von Harnsäure im Blut und anderen kolloidalen Flüssigkeiten. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 13. — 15. Rudolf Heidenhain, Über den Vorgang der Harnabsonderung. Pflügers Arch. Bd. 9, 1874. — 16. Herxheimer, Technik der pathologisch-histologischen Untersuchung 1912. — 17. Hjelt, Über die Mitochondria in den Epithelzellen der gew. Nierenkanälchen bei der Einwirkung einiger Diuretica. Virchows Archiv Bd. 207, 1912. — 18. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1911. — 19. Israel, Anämische Nekrose der Nierenepithelien. Virchows Archiv Bd. 123, 1891. — 20. Krause, Zur Kenntnis der Uratablagerungen im Gewebe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50, 1903. — 21. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1912. — 22. Minkowski, Die Gicht 1903. — 23. Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 41, 1898. — 24. Minkowski, Über die Umwandlung der Purinkörper im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 28. — 25. Petren, Über das Vorkommen von Harnsäure im Blute von Menschen und Säugetieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41, 1898. — 26. Sauer, Untersuchungen über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 53, 189. — 27. Schlecht, Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Lithionkarmins unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zieglers Beiträge Bd. 40, 1907. — 28. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden 1907. — 29. Ph. Schoppe, Die Harnkügelchen bei Wirbellosen und Wirbeltieren. Inaug.-Diss. Göttingen 1897. — 30. Schulemann, Vitalfärbung und Chemotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 11. — 31. Schulemann, Chemische Konstitution und Vitalfärbungsvermögen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 11. Bd., 1912. — 32. Spiegelberg, Über den Harnsäureinfarkt bei Neugeborenen. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 41, 1898. — 33. Uffenheimer, Arthritismus im Kindesalter und Harnsäureausscheidung. Monatsschr. f. Kinderheilkde. Bd. 10. — 34. Verworn, Allgemeine Physiologie 1903. — 35. Wieszeniewski, Veränderungen nach temporärer Abklemmung der Nierenarterie. Untersuchungen mit vitaler Färbung. Zieglers Beiträge Bd. 53, 1912.

Erklärung der Abbildungen zu Tafel I.

Figur 1. (Kaninchen Nr. 19, linke Niere) ungefärbtes Präparat. »Körnchenhaltige Zellkerne« in den Epithelien der Tubuli contorti (links) und Tubuli recti (rechts); rechts neben unveränderten Kernen auch zwei glänzende Zellkerne (gl. K.).



Eckert.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.
Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Figur 2. (Kaninchen Nr. 16) Vesuvinfärbung. Wandständige Uratzellen in Henleschen Schleifen, fast vollständig ihr Lumen ausfüllend und mehrere Sphärolithe enthaltend.

Figur 3. (Kaninchen Nr. 21, rechte Niere) Vesuvinfärbung. Oben: ein Geschiebe von Uratzellen, deren Protoplasma intensiv braun tingiert ist bei nur ganz schwacher Vesuvinfärbung der umgebenden Markkanälchen. Unten: einzelne Uratzellen.

Figur 4. (Hund Nr. 10, linke Niere) ungefärbtes Präparat. Feinkörnige Ausscheidung am freien Epithelrande, kleine und größere Sphärolithe, im Lumen gew. Kan.; vereinzelte »körnchenhaltige Zellkerne« in den Tub. cont. und in den Kapillarendothelien des Glomerulus (rechts).

Figur 5. (Kaninchen Nr. 1, rechte Niere) Fuchsinfärbung. Feinste Körnchen im Zellinnern und ausgestoßene, kleine und große Sphärolithe frei im Lumen der Tubuli contorti; wenige abgestoßene und geschrumpfte Epithelkerne.

Figur 6. (Kaninchen Nr. 1, rechte Niere) Fuchsinfärbung. Feinkörnige Ausscheidung reihenweise und freie Sphärolithe im Lumen gewundener Kanälchen.

Figur 7. (Harnsäureinfarkt bei einem zwei Tage alten Neugeborenen) Vesuvinfärbung. Feinkörnige Abscheidung und kleine und große Sphärolithe in dem dilatierten Lumen einer Henleschen Schleife aus der Markzone.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Untersuchungen am Atemzentrum über Synergismus und Antagonismus von Giften.

Von

Dr. **Herbert Wolff.**

(Mit 6 Kurven.)

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit je einem Falle der zwei Möglichkeiten des Zusammenwirkens von Giften, des additiven (Synergismus) und des subtraktiven (Antagonismus). Als Beispiel des additiven wurde die Kombination Morphin-Allgemeinnarkotikum, als solches des subtraktiven Morphin-Nikotin gewählt.

1. Synergismus Morphin-Allgemeinnarkotikum.

Dieser Synergismus ist natürlich nur ein besonderer Fall des Zusammenwirkens der beiden Substanzen bei der Gesamtnarkose, und dieser allgemeine Fall ist in mehreren Publikationen aus dem Bürgischen Laboratorium [1]) bereits bearbeitet. Die Autoren kommen zu dem nicht zu bezweifelnden Resultate, daß Morphin und die gewählten Repräsentanten der Fettreihe-Narkotika (einige Schlafmittel) in ihren Wirkungen sich potenzieren. Da das Atemzentrum zur selben Nervensubstanz gehört, ist a priori ein gleiches Verhalten dieses Teiles des zentralen Nervensystems zu erwarten.

Indessen sind es doch zwei Erwägungen, die mir die Lokalisierung der Untersuchung auf dieses Zentrum besonders wünschenswert erscheinen lassen.

1) Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. VII, S. 725; Rappaport, Über die Opium-Urethankombination. Ebenda IX, S. 39; Hammerschmidt, W., Über die Morphiumchloralhydrat- und Morphium-Urethannarkose bei intravenöser Injektion. Ebenda VII, S. 374.

Einmal ist das Verhalten der Komponenten zu diesem Zentrum ein abweichendes nach der Intensität gegenüber dem zu den gesamten anderen Abteilungen des Zentralnervensystems. Das Morphin hat eine spezifische Wirkung auf das Atemzentrum und zeigt diese schon in Dosen, die noch gar keine Allgemeinnarkose erkennen lassen, die meisten Allgemein-Narkotika hingegen haben sehr geringe Neigung zur Atmungsnarkose und verdanken geradezu dieser Eigentümlichkeit ihre praktische Brauchbarkeit. Bei dieser Konstellation ist es nicht ausgeschlossen, daß das Zusammenwirken der beiden Gifte zu Besonderheiten führen könnte.

Dann aber eignet sich zur Beleuchtung prinzipieller Fragen des Arzneisynergismus narkotischer Substanzen das Atemzentrum methodisch ganz besonders. Es ist ein streng rhythmisch arbeitendes Organ, seine Funktion kann mit der großen Sicherheit der graphischen Registrierung verfolgt werden, sein Erregbarkeitszustand ist durch den adäquaten Reiz der Kohlensäure experimentell so gut kontrollierbar wie der etwa eines peripheren Nerven durch den künstlichen elektrischen. Hingegen steht man auf unsicherem Boden, wenn man die Allgemeinnarkose als Kriterium benutzt. Temperamentsverschiedenheiten der Tiere, mittelbare Folgen der Narkose auf den Kreislauf, die Hypnotisierbarkeit der Kaninchen im besonderen geben der Einzelbeobachtung nicht viel mehr wie Wahrscheinlichkeitswert besonders dann, wenn quantitative Unterschiede festzustellen sind. Die Statistik sehr zahlreicher Versuche muß dann die Entscheidung bringen.

Methodik.

Zu allen Versuchen wurden Kaninchen benutzt, denen die Gifte intravenös oder subkutan beigebracht wurden. Die Gleichwertigkeit der Applikationsart ist durch die oben erwähnten Arbeiten sichergestellt. Die Registrierung der Atmung erfolgte von dem einen Nasenloch aus, in das eine feine Kanüle eingebracht wurde. Die Kanülen halten ohne besondere Fixierung ganz gut, wenn man ihnen eine kleine Olive bläst, zur Sicherheit kann die Kanüle noch mit Heftpflaster befestigt werden. Ein beliebig langer Schlauch führt zu einer sehr empfindlichen Mareyschen Kapsel in endständiger Verbindung. Eine Behinderung der Atmung findet so nicht statt, die Tiere gewöhnen sich rasch an die Kanüle und erlauben auch ohne Narkose stundenlange Beobachtung. (Diese sehr einfache Methode stammt nach Mitteilung von Prof. Straub von R. Boehm, ist aber von diesem nie veröffentlicht worden.) Sie scheint mir die für meine Frage überhaupt gegebene zu sein, da nach den neueren Untersuchungen

von Jandell Henderson[1]) die Tracheotomie durch Herbeiführung einer Akapnie ganz unphysiologische Bedingungen schafft. Eine Fesselung der Tiere ist nicht nötig, sie können zur Verhinderung der Abkühlung nur in Tücher eingepackt sein, die Vermeidung des Reizes der Fesselung ist besonders bei schwachen Graden der Allgemeinnarkose von Wichtigkeit.

Versuche.

Um durch Morphin allein eine tiefe Narkose des Atemzentrums zu erreichen, sind bekanntlich recht hohe Dosen nötig, obwohl die schwache Narkose dieses Zentrums schon mit kleinen deutlich ist. Etwa 20 mg pro Kilo sind die Dosen, die die maximale Verlangsamung der Atmung bringen, deren Frequenz nach intravenöser Applikation der Menge fast sofort auf $^1/_5$—$^1/_{10}$ der Norm sinkt. Die Verlangsamung an sich hält bei dieser Dosis etwa 16 Stunden an; meine immer in den ersten Stunden nach der Morphinisierung ange-

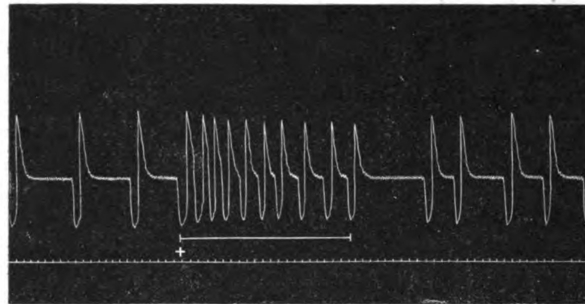


Fig. 1. Kaninchen. 50 mg Morphin hydrochl., bei + akustischer Reiz.

stellten Versuche können also mit einem konstanten Zustand des Atemzentrums rechnen. Es ist auffallend, daß man eine wesentliche Vertiefung der Atemzentrumsnarkose mit Morphin allein nur mehr mit ganz unverhältnismäßig großen Dosen erzielen kann und es macht den Eindruck, als ob diese Schwelle der Morphindosis schon die fast maximale Sättigung des Atemzentrums bewirkte. Weitere Untersuchungen zu diesem Punkte sollen erfolgen. Dieser so definierte Zustand des Atemzentrums ist durch Fig. 1 illustriert, deren Anfangsteil die etwa auf $^1/_{10}$ verminderte Normalfrequenz zeigt. Wie die Figur noch erkennen läßt[2]), erlaubt meine Versuchsanordnung auch die Kontrolle der Herztätigkeit wenigstens nach ihrer Frequenz, denn die kleinen Zacken zwischen den Atemzügen sind die auf denselben

1) J. Henderson, Acapnia and Shok. Amer. Journal of Physiol. Vol. **21—27**.

2) Anm. bei der Korrektur: Die Herzpulse sind in dieser Kurve bei der Reproduktion verloren gegangen, vgl. dafür Fig. 2, 3.

Hebel durch dieselbe Luftsäule mitübertragenen Pulse. Diese kommen natürlich deutlich nur bei den großen Pausen des Morphinzustandes zum Ausdruck, zeigen sich aber auch noch als Deformationen der absteigenden Kurvenäste der Atmungskurven.

Das übrige Zentralnervensystem ist mit dieser Morphindosis ebensowenig wie das Atemzentrum in tiefer Narkose, dies zeigt der mittlere Teil meiner Kurve. Wenn man neben dem Tier eine Klingel ertönen läßt — ein von Prof. Straub erdachter und verwendeter Vorlesungsversuch — so tritt eine Beschleunigung der Atmung auf, die relativ zum Ausgangszustande jedenfalls so lange bestehen bleibt, als geklingelt wird; d. h. der akustische Reiz wird perzipiert und das Atemzentrum ist trotz Morphin imstande mit der bekannten »Schreckatmung« zu reagieren.

Urethan-Morphin.

Ein Kaninchen von etwa 2 kg ist im Laufe von 30 Min. durch vier intravenöse Injektionen von je 0,5 g Äthylurethan tief narkotisiert worden, keine Änderung der Atmungsfrequenz. 5 Min. nach der letzten Urethangabe werden 0,025 g Morphin HCl intravenös injiziert, eine Menge, die etwa der Hälfte der zu Fig. 1 verwendeten entspricht. Der Effekt ist aus Fig. 2 besser als durch lange Be-

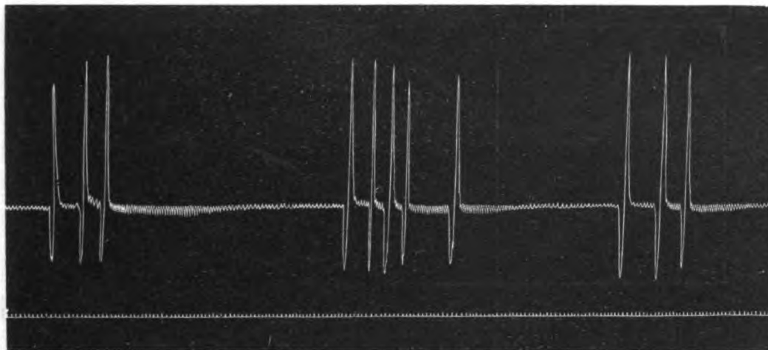


Fig. 2. Oligopnoischer Zustand nach Urethan + Morphin.

schreibung zu ersehen. Es tritt eine sehr starke Störung des Atemzentrums auf, ein dauerndes Atmen in Gruppen und eine ganz außerordentlich lange Pause zwischen den einzelnen Gruppen. Wenn die Ventilation des Tieres noch genügend ist, bleibt es stundenlang in diesem Zustande liegen und erholt sich aus ihm nach Maßgabe des Verschwindens der Wirkung des einen der beiden Gifte in diesem Falle des viel rascher verschwindenden Urethans. Andernfalls stirbt das Tier in unmittelbarer Folge der Morphininjektion.

Der Mechanismus dieses Sterbens ist nun bei meiner Art der Registrierung gut zu verfolgen durch Beobachtung der mitverzeichneten Herztätigkeit. Man sieht bei solchen pathologisch großen Pausen eine zunehmende Verlangsamung des Herzrhythmus bis zu einem Maximum, bei dessen Erreichung ein neuer Atemzug erfolgt. Oft schon nach diesem, regelmäßig aber nach mehreren einer Gruppe wird der Herzrhythmus wieder frequenter. Der Vergiftungszustand ist also kein einfacher mehr, denn mittelbar leidet auch der Kreislauf, er kann so sehr in Mitleidenschaft gezogen werden, daß das Herz still steht, ohne daß nach der auslösenden Injektion ein neuer Atemzug erfolgt wäre (Fig. 4).

Der Zustand dürfte einfach zu erklären sein. Der adäquate Reiz des Atemzentrums ist die Kohlensäurespannung des Blutes. Das morphinisierte Atemzentrum braucht höhere Reizschwellen, größere Spannungen der CO_2; seiner periodischen Funktion gemäß äußert sich dies in Rhythmusverlangsamung. Bis zu einem gewissen Grade kann das Gleichgewicht der Kohlensäurebildung und Lieferung des dazu nötigen Sauerstoffes aufrecht erhalten werden, ohne daß sonstige Organe in Mitleidenschaft gezogen werden, von einem gewissen Punkte aber der Erhöhung der Reizschwelle des Atemzentrums an — und der wird eben in der kombinierten Narkose Morphin-Urethan bald

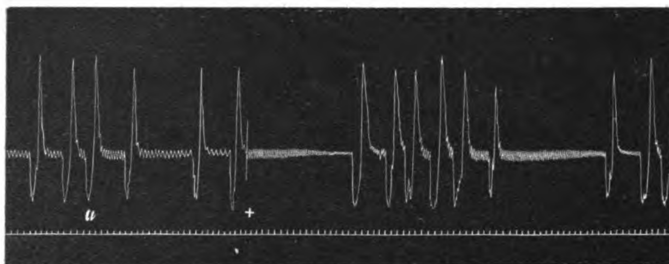


Fig. 3. *a* Mäßiger oligopnoischer Zustand, bei + Atropininjektion.

erreicht — kann die nötige Menge Kohlensäure nur unter zu weit gehender Verarmung an Sauerstoff gebildet werden, es zeigen sich die bekannten Erstickungserscheinungen des gesteigerten Vagustonus bzw. im Maximum des völligen Erstickens des Herzens (Fig. 2). Ex juvantibus zeigt die Atropinisierung die zentrale Entstehungsursache der Herzverlangsamung, wie ohne Kommentar aus Fig. 3 zu entnehmen ist.

Derartige Zustände spielen bekanntlich in der klinischen Pathologie gewisser Hirnerkrankungen sowie in der lebensschwacher Säug-

linge eine Rolle, so daß es berechtigt sein mag, die Bezeichnung Oligopnoe auch für den Fall der vertieften Morphinwirkung anzuwenden.

Morphin-Urethan.

Die Umkehrung der Reihenfolge der Giftapplikation unterscheidet sich prinzipiell in ihren Folgen in nichts. In Fig. 4 ist zuerst durch 0,04 g Morphin ein erträglicher Zustand der Atmungsverlangsamung geschaffen worden, die Injektion von nur 0,5 g Urethan, das, allein gegeben, ohne irgendwelche Wirkung auf die Atmung ist, bringt fast momentan einen tötlichen Atemstillstand zuwege. Künstliche Re-

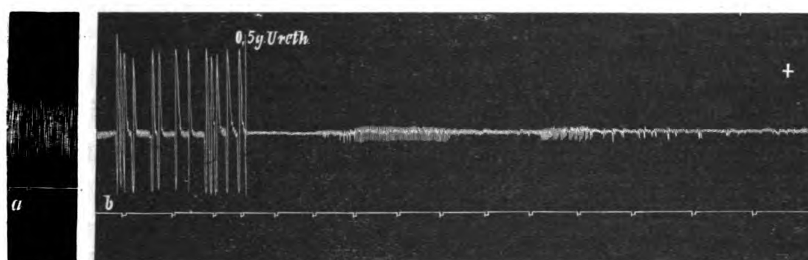


Fig. 4. *a* Normale Atemfrequenz. *b* Atemfrequenz nach 40 mg Morphin; — weiter Oligopnoe nach 0,5 g Urethan intravenös. — Tod des Tieres.

spiration war erfolglos. Dieser Versuch mag auch als Repräsentant dafür gelten, daß bezüglich des narkotischen Effektes am Atemzentrum hier tatsächlich eine Potenzierung stattfindet. Von der ausführlichen Mitteilung meiner weiteren Versuche hinsichtlich der Potenzierung glaube ich um so eher absehen zu können, als diese für die übrigen Abteilungen des zentralen Nervensystems ja von den Berner Autoren schon nachgewiesen ist.

Das Resultat meiner Versuche scheint mir auch nach der Seite der allgemeinen Pharmakologie hin nicht ohne Interesse zu sein, insofern es wenigstens einen vorsichtigen Einblick in das Zustandekommen des synergistischen Effektes gestattet. Aus den Versuchen über Synergismus bei Allgemeinnarkose lassen sich Schlüsse über den Modus des Zustandekommens in den Ganglienzellen deswegen nicht ziehen, weil wir über die effektiven Mengen der einzelnen Gifte im betroffenen Elemente der Ganglienzelle gar nichts aussagen können. Spekulationen über den feineren Mechanismus eines solchen synergistischen Effektes sind reine Hypothesen. Ein klein wenig besser steht es hier, wo wir mit einiger Annäherung gewissermaßen am isolierten Organ arbeiten können.

Die morphinisierte Ganglienzelle des Atemzentrums befindet sich, wie oben erwähnt, in einem Zustand, der für dieses basische Narkotikum jedenfalls ein Verteilungsgleichgewicht sein wird; dieser Lähmungszustand wird intensiver, wenn dem System noch das aliphatische Narkotikum Urethan zugegeben wird, eine Substanz, die, allein gegeben, überhaupt keine Wirkung am Atemzentrum äußert. Zur Erklärung kann man unter der Voraussetzung der Proportionalität von Giftmenge und Vergiftungseffekt zweierlei annehmen. Entweder ist der durch das zweite Narkotikum Urethan geschaffene neue Zustand vertiefter Narkose eine alleinige Morphinnarkose oder er ist die Summe zweier Narkosen, von denen die eine, die Urethannarkose, nur dann auftreten kann, wenn schon Morphin in der Ganglienzelle enthalten ist. Im ersteren Falle wäre anzunehmen, daß das aliphatische zweite Narkotikum ein neues Gleichgewicht der Morphinverteilung schafft. Das ist zwar an sich nicht unmöglich, speziell aber doch unwahrscheinlich, einmal, weil der Effekt der Narkosenvertiefung fast momentan und jedenfalls viel rascher als die primäre Morphinnarkose eintritt, dann aber, weil nach allem, was man von der Kinetik der Morphinwirkung weiß, im Morphingleichgewicht die Giftmenge in der Außenflüssigkeit (im Blut) infraanalytisch klein sein dürfte. Endlich erscheint es nach meinen Versuchen, daß der Vertiefungseffekt des zweiten aliphatischen Narkotikums seiner Dosengröße proportional ist. Da diese letztere Argumentation erst durch genauere quantitative Versuche zu stützen ist, will ich sie hier noch mit Reserve aussprechen. Immerhin aber erscheint es mir wahrscheinlicher, anzunehmen, daß die Wirkungsvertiefung durch das zweite Narkotikum Folge einer zweiten Narkose ist. Dann muß man aber auch annehmen daß die Urethannarkose des Atemzentrums eine Wirksamkeitsschwelle besitzt, und daß, trotzdem kein Effekt auftritt, doch bei jeder Urethannarkose auch das Atemzentrum Narkotikum enthält. Dafür spricht besonders deutlich die Umkehrung des Versuchs, nämlich die Vergiftung in der Reihenfolge Urethan-Morphin, wo — Fig. 4 — eine ganz unwirksame Urethanmenge tötliche Folgen hatte. Es hat also hier das Urethan dem Atemzentrum »den Rest gegeben«.

Morphin und andere Narkotika.

Veronal wurde intravenös in Form des Veronalnatriums den Tieren gegeben. Bei dieser Substanz besteht nun die Besonderheit, daß sie schon in nicht zu großen Dosen eine Wirkung auf das Atem-

zentrum hat (Jakobj und Roemer[1]), Gröber[2])]. Es ist also zu erwarten, daß der Synergismus bei dieser Kombination besonders zu Tage treten wird. Tatsächlich sind die Werte für die tötlichen Kombinationen erheblich niedriger als bei Morphin-Urethan. 0,5 g Veronalnatrium pro Kilogramm Kaninchen intravenös ist z. B. eine Vornarkose, die durch 0,01 g Morphin zur fast momentan tötlichen Narkose des Atemzentrums sich kombiniert. Noch mit der Hälfte der beiden Komponenten wird eine sehr hochgradige Oligopnoe mit allen ihren Begleiterscheinungen von Seiten des Herzens erzielt. Die Veronalvornarkose hatte in diesem Falle keine Atmungsverlangsamung bewirkt.

Die als letzte untersuchte Kombination Äther-Morphin ist von praktischer Wichtigkeit, da ja in der Praxis oft der Inhalationsnarkose eine Morphinspritze vorausgeschickt wird. Eine technische Schwierigkeit war hier zu überwinden in der Applikation des Äthers. Die Inhalation des Ätherdampfes wirkt als starker, wohl reflektorischer Reiz auf das Atemzentrum, so daß stets eine beträchtliche Beschleunigung auftrat, die sogar eine primäre Verlangsamung durch Morphin durchbrechen konnte. Auch die subkutane Applikation ist nicht zu brauchen, einmal weil sie erst recht eine reflektorische

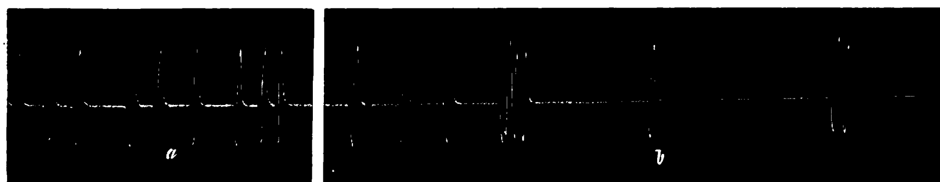


Fig. 5. *a* Atemfrequenz nach 40 mg Morphin. *b* Einfluß der intravenösen Äthernarkose.

Beschleunigung veranlaßt, dann aber ist die narkotische Wirkung so flüchtig, daß ein Narkosenzustand auch nicht annähernd erreicht wird. Schließlich kam ich zum Ziel durch intravenöse Narkose nach Burckhardt. Fig. 5 ist einem derartigen Versuche entnommen. Das Kaninchen bekam zuerst 0,02 g Morphin pro Kilo und kam dadurch in den Zustand des Kurvenabschnittes a. Dann wurde bei Zimmertemperatur gesättigte Äther-Ringerlösung infundiert mit einer Geschwindigkeit von etwa 4 ccm pro Minute, mit dem Erfolg, daß

1) Roemer, C., Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 241; Jacobj, C. und Roemer, C., Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Ebenda Bd. 66, S. 261.

2) Gröber, G., Über Veronal. Biochem. Zeitschr. 31, 1911.

sich der oligopnoische Zustand entwickelte gleichzeitig mit dem Verschwinden des Kornealreflexes. Stellt man den Zufluß des Ätherwassers ab, so geht auch die Atmung wieder auf das Niveau der Morphinatmung zurück. Das Experiment läßt sich solange wiederholen, als der Morphinzustand anhält. Da Äther allein in den verwendeten Narkosegraden keine Wirkung auf das Atemzentrum hat, gelten für diese Kombination dieselben Umstände und Schlüsse, die für die Kombination Urethan-Morphin besprochen worden sind.

2. Antagonismus Morphin-Nikotin.

Das Nikotin ist als Reiz- und Lähmungsgift des Atemzentrums schon bekannt, über seine angonistische Wirkung gegen Morphin auf das Atemzentrum ist meines Wissens noch nichts veröffentlicht worden. Sie wurde vor Jahren im hiesigen Institut gefunden, als ein tief morphinvergiftetes Kaninchen rasch und sicher getötet werden sollte. Nach der intravenösen Injektion des Nikotins trat nicht die Lähmung, sondern eine Reizung des Atemzentrums zutage. Die Erscheinung wurde seinerzeit von Dr. P. Pott untersucht, ich habe diese Versuche zu Ende geführt. Die Wirkung des Nikotins allein auf die Respiration ist der Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen.

Rosenthal[1]) faßt seine Versuchsergebnisse folgendermaßen zusammen: »Auf den Respirationsapparat wirkt das Nikotin erst erregend und dann lähmend, so zwar, daß bei Säugetieren zuerst eine beträchtliche Steigerung der Atemfrequenz auftritt, die bei etwas beträchtlicheren Dosen in einen vollständigen inspiratorischen Kampf übergeht. In diesem Stadium kann dann leicht der Tod erfolgen. Auf die Zunahme folgt eine mehr oder weniger beträchtliche Abnahme der Respirationsfrequenz, die sich allmählich verliert.«

Bei Fröschen fand von Anrep[2]) zuerst eine Beschleunigung, dann eine Verlangsamung der Atmung, verbunden mit Dyspnoe, bei Anwendung kleiner Dosen; bei Anwendung größerer Dosen tritt nur die Dyspnoe, die Verlangsamung, bis zum Stillstand hervor. Am Kaninchen gelangt nach von Anrep die Atembeschleunigung nicht zur Erscheinung, nur die Dyspnoe und die Atemverlangsamung werden regelmäßig beobachtet.

In den in größerer Anzahl vorliegenden klinischen Berichten über Nikotinvergiftung wird auch der Respirationsstörungen gedacht, jedoch sind die Berichte sehr widersprechend, es wird teils Beschleunigung, teils Dyspnoe erwähnt, meistens von Verminderung der Atemfrequenz gesprochen.

---

1) Rosenthal, J., Über die physiologischen Wirkungen des Nikotins. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1863, S. 737.

2) Anrep, v., Neue Erscheinungen der Nikotinvergiftung. Du Bois-Reymond. Arch. f. Physiologie. Supplem. 1879, S. 167; 2. Mitteilg. du Bois-Reymond. Ebenda 1880, S. 209.

Ausführliche Untersuchungen über die Wirkung des Nikotins auf die Respiration verdanken wir Winterberg[1]).

Eine Reihe von Versuchen wurden an Ratten vorgenommen und führten zu folgenden Ergebnissen: Das Nikotin wirkt je nach der Größe der verwendeten Dosis entweder rein erregend auf die Atmung und dann lähmend, oder zuerst erregend und dann lähmend, oder endlich lähmend ohne erkennbares vorausgehendes Erregungsstadium.

An Kaninchen beobachtete Winterberg nach intravenöser Gabe von 0,05 — 0,1 mg Nikotin zunächst eine 2—5 Sekunden dauernde Phase von Flach- und Schnellatmung, auf die dann eine 2—5 Minuten anhaltende Periode der Tief- und Schnellatmung folgt: dabei beträgt die Beschleunigung das 2 — 3 fache der ursprünglichen Frequenz. Mittlere Dosen (etwa 1—2 mg) wirken verlangsamend und vertiefend, große verlangsamend und abflachend mit gleichseitigem Auftreten exspiratorischer Pausen. In allen Fällen geht aber eine ganz kurz dauernde Beschleunigung und Abflachung der Atmung in Inspirationsstellung dem Auftreten der eigentlichen für die betreffende Dosis charakteristischen Erscheinungen voraus. (Primäre Phase.) Diese primäre Phase bleibt nach Vagotomie aus. Ferner tritt nach Vagotomie die Beschleunigung weniger und nur kürzer hervor, auch bewirken schon kleinere Dosen als bei erhaltenen Vagis Atemverlangsamung. Winterberg suchte zu einer genaueren Analyse der Nikotinwirkung zu gelangen; zu diesem Zwecke schaltete er durch Gefäßabklemmung das Atemzentrum von der Zirkulation aus und gab dann erst das Alkaloid in die Blutbahn hinein; es trat dann in der Atemkurve nur die für das kurze Primärstadium typische Beschleunigung und Verflachung auf, während die sekundäre mit Vertiefung einhergehende Beschleunigung nicht zu beobachten war. Winterberg sieht darin einen Beweis für die reflektorische Auslösung der ersten Phase. Nachdem dem nikotinhaltigen Blute durch Aufhebung der Gefäßsperre wieder Zutritt zum Atemzentrum gegeben ist, treten in nur wenig abgeänderter Form die von der Dosierung abhängigen Erscheinungen der sekundären Phase hervor. Ferner konnte Winterberg zeigen, daß durch mittlere Dosen von Chloralhydrat die Tachypnoe und Polypnoe der sekundären Nikotinphase paralysiert oder koupiert werden kann. — Endlich versuchte Winterberg das Atemzentrum im Zustande der Erstickung in der präterminalen Atempause durch Nikotingaben wieder im positiven Sinne zu beeinflussen: der Versuch mißlang ihm; »in der präterminalen Atempause kann eine Nikotininjektion die erlöschende Respiration nicht mehr beleben«; jedenfalls waren durch Nikotinzugabe und Luftzufuhr keine anderen Erscheinungen zu konstatieren als bei Luftzufuhr ohne Nikotingabe. Auch das durch Nikotin gelähmte Atemzentrum konnte unter Nikotinzufuhr nicht wieder belebt werden.

Dr. Pott hatte gefunden, daß die Verlangsamung der Atmung nach Vergiftung mit Morphin allein durch Nikotin vorübergehend aufgehoben wird. Nach Abklingen der ersten antagonistischen

---

1) Winterberg, H., Über die Wirkung des Nikotins auf die Atmung nebst einem Anhange über die Wirkung des Nikotins auf den Kreislauf. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 43, 1899, S. 400.

Nikotinwirkung läßt sich eine zweite mit einer größeren Dosis Nikotin erzielen usw. Man kann auf diese Weise schließlich sehr große Mengen Nikotin in das Tier bringen, ohne daß es an der akuten Atemlähmung durch Nikotin zugrunde ginge. Unter allen Umständen erträgt das Morphintier Nikotindosen, die ein normales Tier sofort töten würden. Es ist aber nicht möglich gewesen, einen Morphinzustand durch Nikotin dauernd aufzuheben, immer kehrte nach Abklingen der Nikotinreizwirkung die alte langsame Morphinatmung zurück.

[(Bemerkung dazu von W. Straub.) Aus diesen Beobachtungen kann man vielleicht mit aller Reserve folgenden Schluß ziehen. Da nach Abklingen der Nikotinreizwirkung die alte Morphinwirkung wieder vorhanden ist, kann die antagonistische Wirkung des Nikotins nicht darauf beruhen, daß es Morphin aus den Zellen des Atemzentrums hinauswirft, es wird vielmehr zu und bei seiner Wirkung neben dem Morphin in der Zelle sein. Der durch das Nikotin gesetzte Reiz klingt in seinem Effekt bald ab. Es ist aber unwahrscheinlich, daß er abklingt, weil Nikotin aus der Zelle verschwindet, denn zur Erzielung des gleichen abermaligen Nikotinreizes muß die folgende Nikotindosis größer sein wie die erste. Am nicht morphinisierten Organismus (z. B. des am Innervationsapparat des Herzens) wirkt Nikotin bekanntlich mit steigenden Dosen reizend und lähmend, kleine Dosen wirken nur reizend, große erst reizend, dann lähmend, Wie beim Muskarin als Potentialgift kann also eine kleine Dosis ohne bleibenden Effekt wirkungslos in der Zelle verschwinden, im Gegensatz zum Muskarin aber bewirkt die Aufnahme größerer Mengen einen Lähmungszustand. Die Zellen des morphinisierten Atemzentrums bekommen nun vergleichsweise diese Nikotinlähmung nicht — möglicherweise, weil die nikotinaufnehmenden Stellen schon durch Morphin besetzt sind. Dann ist nicht zu verwundern, daß schließlich Nikotindosen von 5—10 mg intravenös appliziert bloß mehr reizen.]

Diese Versuche habe ich nun noch durch solche mit der Kombination (Urethan + Morphin) + Nikotin erweitert. Macht man durch Urethan-Morphin einen Zustand sehr starker Oligopnoe (Fig. 6*a*), so wird dieser Zustand durch eine intravenöse Injektion von 0,5 mg Nikotin rasch durchbrochen; der Nikotineffekt kommt hier besonders klar, da die allgemeine Narkose die Krämpfe verhindert. Auch hier ist aber die Nikotinwirkung nur von vorübergehender Dauer, denn schon nach drei Minuten ist eine Morphinwirkung wieder angedeutet und wenig später ist der alte oligopnoische Atmungstypus zurück-

gekehrt; therapeutisch ist also von dem Nikotin als Morphinantagonisten nichts zu erwarten.

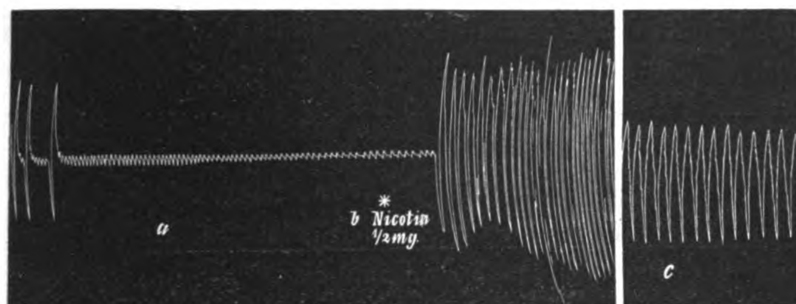


Fig. 6. *a*) Oligopnoe durch Urethan-Morphin. Bei *b*)* Nikotin $^1/_2$ mg intravenös. *c*) Atemfrequenz 3 Minuten nach der Nikotininjektion.

In einer Reihe von Versuchen wurde der ventilatorische Effekt der Nikotingabe kontrolliert. Das tracheotomierte Tier atmete in eine Gasuhr.

18. VI. 1913. Kaninchen 2000 g.

Tracheotomie. Einführen einer Kanüle in die Ohrvene.

Zeit	Atemvolumen	Bemerkungen
11,28 Uhr	1300	
11,32	1380	
11,35	260	Morphin. Hydrochl. 0,02
11,38	270	
11,40	300	
11,44	140	Urethan 0,5
11,49	150	
11,51	200	
11,56	230	Urethan 0,5
12,02	140	Urethan 0,5
12,04	130	
12,10	1050	Nikotin $^1/_2$ mg
12,12	740	
12,14	390	
12,16	230	
12,17	210	
12,20	210	
12,27	240	
12,34	170	

Wie der in extenso mitgeteilte Versuch zeigt, bessert das Nikotin tatsächlich auch die Ventilation und zwar steigt und fällt das Atemvolumen mit der Atmungsfrequenz.

Versuche der Prüfung der natürlichen Funktionstüchtigkeit des Atemzentrums nach Urethan-Morphin-Nikotin durch Einatmenlassen dosierter Luft-Kohlensäuregemische nach A. Löwy[1]) scheiterten an der Flüchtigkeit der Nikotinwirkung. Immerhin konnte ich aber feststellen, daß nach der Nikotingabe und noch während ihrer Wirkung der Kohlensäurereiz wirksam ist.

Zusammenfassung.

Durch Untersuchung am rhythmisch tätigen Atemzentrum läßt sich der Synergismus Morphin-aliphatisches Narkotikum messend exakt verfolgen.

Er tritt auch auf, wenn Dosen des aliphatischen Narkotikums verwendet werden, die am Atemzentrum überhaupt keine Wirkung zeigen. Bezieht man das Zusammenwirken auf den sichtbaren Effekt, so ist dieser ein potenzierter.

Die stärkeren Grade dieses Synergismus äußern sich als Oligopnoischer Zustand mit gesteigertem Vagustonus.

Nikotin ist insofern ein Antagonist des Morphins, als es das morphinisierte Atemzentrum vorübergehend zur frequenteren Atmung reizt. Therapeutischer Nutzen ist davon nicht zu erwarten.

---

1) Löwy, A., Über die Wirkung des Pantopons auf das Atemzentrum. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46.

XVI.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über Kochsalzfieber und »Wasserfehler«.

Von

Hermann Freund,

Assistent der Klinik.

Die weite Verbreitung der intravenösen Salvarsanbehandlung hat die Technik der intravenösen Therapie um die Erfahrungen bereichert, die mit dem sogenannten »Wasserfehler« gemacht worden sind. Es kann nicht bezweifelt werden, daß die Mehrzahl der Temperatursteigerungen — namentlich hohes Fieber oder gar Schüttelfrost — ebenso wie viele der früher beobachteten unangenehmen toxischen Nebenwirkungen dadurch zustande gekommen sind, daß das Salvarsan in nicht einwandfreiem Wasser verabreicht wurde[1]). Dabei handelt es sich zunächst um Stoffe bakteriellen Ursprunges — abgetötete Bakterien, Toxine; doch ist neben diesem »organischen« auch ein »anorganischer« Wasserfehler beschrieben durch Aufnahme von anorganischen Stoffen aus den Destillationsgefäßen, die dann offenbar durch Zersetzung des Salvarsans schädlich sind. Auch der organische Wasserfehler scheint gerade in der Verbindung mit Salvarsan besonders stark zu wirken; doch ist hier nicht der Ort, hierauf ausführlicher einzugehen.

Es lag nahe, die Bedeutung des Wasserfehlers für das experimentelle Fieber überhaupt und besonders für das viel umstrittene »Kochsalzfieber« zu untersuchen.

Eng damit verknüpft ist auch die Frage, ob Fieber und sonstige unangenehme Nebenwirkungen als Folge therapeutischer Kochsalzinfusionen zu erwarten, bzw. durch Verwendung einwandfreien Wassers zu vermeiden sind. Dazu ist zunächst zu sagen, daß beim Erwachsenen nach therapeutischen Kochsalzinjektionen irgend bedrohliche kli-

1) Vgl. Wechselmann, Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 778 und Münchn. med. Wochenschr. 1911, S. 1510, sowie viele andere (Literatur bei Ehrlich, Ges. Abhandlungen über Salvarsan Bd. I—III).

nische Symptome, wie sie in der ersten Zeit beim Salvarsan in manchen klinischen Abteilungen offenbar die Regel waren, kaum beobachtet worden sind. Wohl aber hat die pädiatrische Literatur ein reiches Material über Fieber nach Kochsalzinjektionen beigebracht[1]).

Über Fieber nach Injektion von Salz- und Zuckerlösung auch beim Erwachsenen berichtet dann Bingel[2]). Bei ihm ist auffallend, daß ihm die Entgiftung durch Kalzium nicht gelang. Wenn dieser letzte Punkt beim Kochsalzfieber immer schon den Argwohn erregen muß, daß bakterielle Einflüsse im Spiele sind (beim Kaninchen gelingt die Entgiftung prompt), war es, nachdem wir den Wasserfehler kennen gelernt haben, notwendig, Bingels Resultate mit doppelt destilliertem Wasser am Erwachsenen nachzuprüfen. Dabei ergab sich — ich nenne hier nur die einwandfreien Untersuchungen von McIntosh, Fildes und Dearden[3]) —, daß in der Tat der Wasserfehler imstande ist, einer Kochsalzlösung ebenso wie Ringerscher Flüssigkeit fiebererregende Eigenschaften zu geben. Reines Kochsalzfieber haben die Autoren beim Erwachsenen nie gesehen.

Die Dosis war 300 ccm physiologische Kochsalzlösung intravenös. Wenn man berücksichtigt, daß beim Kaninchen etwa 15 ccm pro Kilogramm intravenös gegeben werden müssen, um eine durchschnittliche Temperatursteigerung um 0,85° zu erzielen (nach eigenen Versuchen), so müßte beim Erwachsenen mindestens 1 Liter injiziert werden, um Fieber über 37,5° zu bewirken, — wahrscheinlich aber viel mehr, da die Empfindlichkeit des Kaninchens sicher viel größer ist. Wenn diese Versuche also auch die Bedeutung des Wasserfehlers sicher bewiesen haben, so bleibt m. E. die theoretische Frage, ob Kochsalz Fieber machen kann oder nicht, unbeantwortet. Das gleiche gilt für die vielzitierten Versuche Samelsons[4]) an Säuglingen; auch hier sind die Dosen für subkutane Einspritzung noch so niedrig, daß keine großen Ausschläge erwartet werden können. Ferner hat leider Samelson, der für die Herstellung und Injektion seiner Lösungen ausgezeichnete, vom bakteriologischen Standpunkte fast wohl übertriebene[5]) Sorgfalt anwendet, einem für alle Fieberversuche sehr wichtigen Punkte keine Beachtung geschenkt: Fast alle seine Versuchskinder haben schon vor der Injektion eine derartig unruhige Fieberkurve (Temperatur-

---

1) Literatur bei H. Freund, Über das Kochsalzfieber. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 65, S. 225.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 1.

3) Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 12, S. 164.

4) Monatsschr. f. Kinderheilkde. 1912, Bd. XI, S. 125.

5) Vgl. z. B. die Begründung der Fieberreaktion in Versuch 20.

differenzen von 1—1,8°), daß die feineren Ausschläge nach der Injektion, die in seinen Kurven fast nie fehlen, nicht hervortreten können; er hätte für seine Arbeit Säuglinge mit monothermen Kurven, die doch sicher nicht selten sind, wählen müssen. Jedenfalls geht auch aus seiner Arbeit hervor, daß die früher bei Säuglingen beschriebenen hohen Temperaturen nicht auf Rechnung des Kochsalzes, sondern des Wasserfehlers zu setzen sind[1]).

Wir können nach diesen Versuchen soviel sagen: Bei einwandfreiem Wasser macht Kochsalz in den verwendeten Dosen am Menschen keine höhere Temperatursteigerung von klinischer Bedeutung. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse für die rein theoretische Frage, ob das Kochsalz überhaupt einen Einfluß auf die Wärmeregulation hat. Darüber kann am besten der Tierversuch Aufschluß geben.

Zunächst seien dafür die Versuche angeführt, die mit einwandfreiem Wasser — streng nach den Ehrlich-Wechselmannschen Vorschriften — angestellt sind. Hierher gehören zehn Versuche, die ich angestellt habe, um meine früheren Resultate zu kontrollieren[2]); dabei verursachte die intravenöse Injektion von 25 ccm 1%iger Kochsalzlösung beim Kaninchen durchschnittlich eine Temperatursteigerung von 0,85°. Ebenso kommen zu positiven Ergebnissen Friedberger und Ito[3]), die an Meerschweinchen arbeiteten. Diese Autoren haben ferner eine für unsere Frage sehr beachtenswerte Beobachtung gemacht: sie heben hervor, daß in dem natürlich häufig erneuten destillierten Wasser eines vielbenutzten Laboratoriums sich der Wasserfehler in der Regel nicht findet. Ich glaube das aus meinen früheren Versuchen[4]) gleichfalls schließen zu können. Ich habe seinerzeit, wie L. F. Meyer u. a. m., gezeigt, daß das Kochsalzfieber durch zahlreiche Zusätze, die durchaus nicht als Antipyretika gelten können, unterdrückt werden kann; so habe ich z. B. in 35 Versuchen mit Ringerscher Flüssigkeit niemals einen Einfluß auf die Körpertemperatur gesehen. Ferner unterdrücken bestimmte Formen der Ernährung (Grünfutter, Kartoffelfütterung) die Disposition zum Kochsalzfieber. Wenn man da den Wasserfehler annehmen wollte, so müßte man eine Menge unbewiesener Hilfshypothesen über das »Wasser-

1) Das gilt namentlich für das früher an Säuglingen beschriebene »Zuckerfieber«. Nach eigenen Versuchen am Kaninchen machen selbst 20 ccm 40%ige Dextroselösung (= 8 g) in doppelt destilliertem Wasser, intravenös in einer Viertelstunde injiziert, kein Fieber. Zuckerfieber gibt es also nicht.

2) Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 13, S. 213.

3) Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 15, S. 303.

4) Arch. f. allgem. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 65, S. 225.

fehlerfieber«, das doch fraglos Stoffen bakteriellen Ursprungs seine Entstehung verdankt, und über seine Unterdrückung machen.

W. Heubner[1]) hat auf dem letzten Kongreß für innere Medizin in einer Diskussionsbemerkung zu den Referaten über »das Fieber« mitgeteilt, daß der Wasserfehler nur in der Kochsalzlösung wirksam sei, in Ringerscher Flüssigkeit aber nicht; er spricht deshalb die Ansicht aus, daß »ein Überschuß von Natrium gegenüber dem Kalzium zur Entstehung von Fieber disponiert und ein Überschuß von Kalzium die Disposition zur Entstehung des Fiebers herabsetzt.« So interessant und anregend diese Hypothese auch ist, so dürfte sie doch mit den bisher feststehenden Tatsachen kaum im Einklang stehen. Ich glaube zeigen zu können, daß der Wasserfehler in Ringerscher Flüssigkeit geradeso Fieber macht wie in Kochsalzlösung. Für den Erwachsenen haben das McIntosh, Fildes und Dearden[2]) (sowie auch Bingel) gezeigt. Im Tierversuch hat sich früher Ringersche Flüssigkeit auch zuweilen als pyrogen gezeigt, so bei Davidsohn und Friedemann[3]), bei Freund und Grafe[4]). Ich kann nun fünf weitere Versuche anführen, in denen ich Ringersche Flüssigkeit mit gewöhnlichem destillierten Wasser herstellte, 4 Tage verschlossen stehen ließ und dann sterilisierte und je 30 ccm intravenös injizierte. Die Resultate waren folgende:

Tabelle I.

Versuch Nr.	Höchst-temperatur Grad	Anstieg Grad
1	39,9	+ 0,6
2	39,7	+ 0,7
3	40,1	+ 1,0
4	40,6	+ 1,3
5	40,7	+ 1,6

Ich halte es demnach für sicher, daß der Wasserfehler auch in der Ringerschen Flüssigkeit Fieber macht. Es ist auch sonst bisher nicht bekannt, daß das Kalzium in so geringer Dosis bei bakteriellem Fieber eine antipyretische Wirkung hat. M. E. ist die Möglichkeit einer Entgiftung durch Kalzium ein Beweis dafür, daß es sich auch

1) Verhandl. des 30. Kongresses f. inn. Medizin 1913, S. 108.

2) a. a. O.

3) Arch. f. Hygiene 1909, Bd. 71.

4) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 67, S. 55; aus technischen Gründen wurde damals für eine Versuchsreihe die gleiche Ringerlösung verwandt, während in den oben zitierten Versuchen frische Lösungen injiziert wurden.

in Heubners Versuchen nicht um eine Wirkung des Wasserfehlers, sondern um eigentliches Kochsalzfieber gehandelt hat.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, auf einige Punkte hinzuweisen, die beim experimentellen Fieber überhaupt und besonders beim Kochsalzfieber berücksichtigt werden müssen:

1. Kaninchen, die mehrere Stunden in Ruhe ohne Futter in einem Raume von mittlerer Temperatur gehalten werden, haben überaus gleichmäßige Temperaturen zwischen 38,8° und 39,3°. Tiere, die mehr als 39,5° bis 39,6° oder gar 40° messen, dürfen nicht zu Fieberversuchen verwendet werden.

2. Es bestehen offenbar beim Kaninchen je nach der Jahreszeit auffallende Unterschiede in der Disposition zum Fieber; das habe ich seinerzeit bei meinen ersten Versuchen über Kochsalzfieber[1]) beobachten können; inzwischen hat Barbour[2]) beim Wärmestichfieber gefunden, daß die durchschnittliche Höhe des Fiebers in den Sommermonaten nur 1,1°, im Frühling noch 2,65° betrug. Das hängt vielleicht mit wechselnden Verhältnissen der Drüsen mit innerer Sekretion (Keimdrüsen, Hypophyse) zusammen. Auch an Veränderungen der Behaarung (Winter- und Sommerpelz) könnte man denken. Spätherbst, Winter und Frühling sind daher für Fieberversuche am Kaninchen geeigneter als der Sommer.

3. Ferner spielt speziell für das Zustandekommen des Kochsalzfiebers (nicht aber für bakterielles Fieber) die Art der Fütterung eine große Rolle. Grünfutter und Kartoffelfütterung, die nach Krehl und Matthes ausreichen, um Toxinfieber (also auch Wasserfehlerfieber) entstehen zu lassen, unterdrücken die Disposition zum Kochsalzfieber, Haferfütterung läßt sie stark hervortreten[3]). Dafür ist wahrscheinlich das Verhältnis, in dem die Kationen (namentlich Natrium und Kalzium) im Tierkörper zueinander stehen, bestimmend. Luithlen[4]) hat gezeigt, daß Kaninchen bei Haferfütterung an Natrium (und Magnesium) reicher, an Kalzium (und Kalium) ärmer werden, und daß umgekehrt bei Grünfütterung die Tiere natriumärmer und reicher an Kalzium, Kalium und Magnesium werden. Das paßt gut zu der Beeinflussung des Kochsalzfiebers.

Der dritte Punkt — die Ernährung in der Zeit vor dem Fieberversuch — ist für eine Entscheidung der Frage des Kochsalzfiebers beim Kaninchen unbedingt zu berücksichtigen. Negative Versuche

1) a. a. O.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 70, S. 1.
3) Freund, a. a. O.
4) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 68, S. 209.

ohne Angabe der Fütterung können daher die vorliegenden positiven Resultate nicht widerlegen. —

Es gibt aber noch einen weiteren Weg, um zu entscheiden, ob Kochsalz Fieber machen kann: das ist die Darreichung per os. Bei Säuglingen wurde seinerzeit die pyrogene Wirkung der Natriumhalogenide per os von L. F. Meyer[1]) sichergestellt. Auch ich verfüge über einen solchen Versuch am Menschen[2]), bei dem auch der Einfluß des Kalzium deutlich war. Daß auch beim Kaninchen eine Beeinflussung der Temperatur durch Darreichung von Kochsalzlösungen mit der Schlundsonde in vielen Fällen nachweisbar ist, zeigen 20 Versuche, die ich in Tabelle II zusammengestellt habe. Wir sehen, daß in den Versuchen 3, 6, 9(?), 10 Fieber, in den Versuchen 5, 15, 16, 17, 18 Temperatursenkung, in Versuch 20 tiefer tödlicher Kollaps eintritt.

Tabelle II.

Versuch Nr.	Kochsalz g	Volumen ccm	Anfangstemperatur Grad	Höchste bzw. tiefste Temperatur Grad	Differenz Grad	Bemerkungen
1	1,5	60	39,2	39,6	+ 0,4	
2	1,5	60	39,2	39,4	+ 0,2	
3	1,5	60	39,2	40,0	+ 0,8	Max. nach 5 1/2 Stdn.
4	2	40	38,6	39,3	+ 0,7	
5	2	40	38,6	38,0	— 0,6	Min. nach 4 1/2 Stdn.
6	2	40	38,8	40,0	+ 1,2	Max. nach 6 Stdn.
7	2	40	38,8	39,3	+ 0,5	
8	2	40	38,8	39,4	+ 0,6	
9	2	40	39,2	39,8	+ 0,6	Max. nach 5 3/4 Stdn.
10	2	40	38,8	39,7	+ 0,9	Max. nach 4 1/2 Stdn.
11	2	50	39,0	39,2	+ 0,2	
12	2	50	39,1	39,6	+ 0,5	
13	2	50	39,1	39,4	+ 0,3	
14	3	30	39,0	39,5	+ 0,5	
15	3	30	38,8	38,2	— 0,6	Min. nach 3 Stdn.
16	3	30	38,9	38,0 | 39,4	— 0,9 | + 0,5	Fällt erst, steigt nachher
17	4	40	38,9	38,0 | 39,5	— 0,9 | + 0,6	Fällt erst, steigt nachher
18	4	40	39,0	37,8	— 1,2	Min. nach 3 1/2 Stdn.
19	4	40	39,0	38,7	— 0,3	
20	4	40	38,9	30,8	— 8,1	Tod nach 7 Stdn.

Anm.: In allen Versuchen nach etwa 10—12 Stdn. Rückkehr zur Anfangstemperatur.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 195.
2) Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. 13, S. 214.

Zusammenfassung.

Aus den Tierversuchen geht mit Sicherheit hervor, daß das Kochsalz die Körpertemperatur beeinflußt. Nähme man bei den Injektionen den Wasserfehler — also einen bakteriellen Stoff — als Ursache des Fiebers an, so wären die vielen Möglichkeiten, das Kochsalzfieber zu unterdrücken, völlig unverständlich. Für das Fieber nach Kochsalzdarreichung per os kann natürlich der Wasserfehler nicht in Betracht kommen.

Die Verhütung des Kochsalzfiebers durch Kalzium (Ringersche Flüssigkeit) gelingt nur in einwandfreiem Wasser mit Sicherheit; der »Wasserfehler« kann auch in Ringerscher Lösung Fieber machen.

Ringersche Flüssigkeit in einwandfreiem Wasser ist daher als indifferentes Vehikel für Fieberversuche durchaus brauchbar.

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
(Direktor Prof. Gürber.)

Untersuchungen am überlebenden Darm mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaron.

Von

Dr. med. **Otto Hirz**,
Assistent am Institut.

Mit 30 Kurven.

In den Rahmen der Volksmedizin führen die Wurzeln vieler Heilmittel zurück, die sich aus dunkler Empirie heraus allmählich zu hoher therapeutischer Bedeutung entwickelt haben. Es ist ein Verdienst der pharmakologischen Forschung, sie aller Mystik entkleidet und ihre Anwendung durch die Analyse ihrer Wirkungsprinzipien auf eine exakte wissenschaftliche Grundlage gestellt zu haben. Ohne Frage sind auf diesem Wege Mittel von hervorragendem pharmakodynamischen Wert gefunden worden. So hat auch Uzara seine gebührende Würdigung gefunden, nachdem es uns der Zufall aus den Händen eines afrikanischen Zauberers übermittelt hat.

An der pharmakologischen und chemischen Erschließung der Uzaradroge wird seit Jahren am hiesigen Pharmakologischen Institut mit Eifer gearbeitet. Die ersten orientierenden Untersuchungen von Professor Gürber hatten die Vielseitigkeit seiner pharmakodynamischen Eigenschaften erwiesen. Es blieb aber die Aufgabe weiterer und umfassender Untersuchungen, das Wesen seiner Wirkung näher zu analysieren und insbesondere die Annahme seiner sympathikotropen Wirkungsprinzipien noch mehr zu festigen.

Als geeignetes Objekt zum Studium dieser Fragen erschien uns der überlebende Darm, an dem der spezifische Wirkungseffekt des Uzarons am klarsten in die Erscheinung tritt. Es kam zwar als erschwerendes Moment hinzu, daß das antagonistische Wechselspiel zwischen autonomer und sympathischer Innervation am Darm durch

die Zwischenschaltung eines neuen selbständigen Nervenapparates, des Entericsystems Langleys, erheblich kompliziert wird, und daß uns bis heute noch ein zuverlässiges physiologisches Schema fehlt, in das sich ohne weiteres pharmakologische Befunde eintragen lassen. Aber die Untersuchung am überlebenden Darm, in der von Magnus (1) angegebenen Methodik, ermöglicht eine so weitgehende Einsicht in die Komplexität seiner Bewegungsvorgänge, daß sie uns im Verein mit Wirkungsanalogien an anderen Organen den Weg zu einer ausreichenden Beweisführung erschließt.

Die Wirkung von Uzaron am überlebenden Darm wurde bereits von Gürber und Loening untersucht. Gürber (2) beobachtete an Magen- und Darmringen des Frosches das Aufhören rhythmischer Kontraktionen bei erhaltener mechanischer und elektrischer Erregbarkeit. Der Effekt der Beruhigung trat besonders prägnant in die Erscheinung, wenn der Darm vorher durch Muskarin oder Physostigmin in Erregung versetzt war, weniger an dem durch Nikotin erregten Darm. Es zeigte sich ferner, daß der funktionelle Antagonismus des Uzarons zu autonomen Reizgiften nicht identisch ist mit dem des Atropins, eine Tatsache, die auf einen verschiedenartigen Angriffspunkt hinwies. Gürber vermutete deshalb, gestützt auf gleichsinnige Analogien an anderen Organen, die Ursache der Uzaronwirkung in einer Reizung der hemmenden Splanchnikusendorgane. In Versuchen am isolierten Warmblüterdarme kam Loening (3) zu analogen Resultaten, insbesondere gelang es ihm, die krampflösende Wirkung des Uzarons an künstlich erzeugten Spasmen zu erweisen.

Das Verständnis für die Uzaronwirkung wurde besonders gefördert durch die Untersuchungen Loenings (3) an überlebenden Gefäßstreifen, die auf Uzaron in derselben Weise wie auf Adrenalin mit Gefäßkontraktion reagierten. Nur an den Coronargefäßen sah er im Gegensatz zum Adrenalin nicht Erschlaffung, sondern ebenfalls Kontraktion eintreten. Die gefäßkontrahierende Wirkung der Uzarons war in ihrem peripheren Angriffspunkt bereits durch Blutdruckversuche von Gürber und Frey (4) erkannt worden, die eine starke Erhöhung des Blutdruckes auch nach Durchschneidung des Halsmarkes nachwiesen. Die Ehrmannsche Pupillenreaktion ließ sich mit Uzaron nicht erhalten, dagegen gelang es Loening, an der freigelegten Iris der Katze die Erweiterung der Pupille wahrscheinlich zu machen. Versuche am isolierten Kalt- und Warmblüterherz von Prof. Frey sind noch nicht zum Abschluß gekommen, sie ergaben aber viele zweifellose Analogien zu der Wirkung von Digitalis und Adrenalin.

So weisen alle bisherigen Untersuchungen auf einen spezifischen,

universalen Wirkungscharakter des Uzarons hin, der in seinem Angriffspunkt mit großer Wahrscheinlichkeit im sympathischen System vermutet werden konnte. Es erschien deshalb von großem Interesse, dies Prinzip der Uzaronwirkung durch eine systematische Analyse bestimmter erweisen und formulieren zu können.

Unsere Untersuchungen wurden ausgeführt am überlebenden Darm von Katzen und Kaninchen nach der von Magnus (1) ausgearbeiteten Methodik. Außer dem Darm wurden auch andere glattmuskelige Organe berücksichtigt, und es kamen Muskelstreifen des Magens, der Blase und des Uterus zur Verwendung. Die Tiere wurden teils in Äthernarkose, teils durch Nackenschlag getötet, und die in Betracht kommenden Organe nach Isolierung des Herzens für Versuchszwecke in körperwarme Nährlösung gebracht. Der Darm wurde bei Kaninchen mit der Schere, bei Katzen durch manuelle Ablösung am Mesenterialansatz abgetrennt, und Dünn- und Dickdarm gesondert isoliert. In einzelnen Versuchen haben wir den gesamten Darm an der Radix mesenterii gelöst und in toto in ein geräumiges Glasgefäß mit Nährlösung gebracht. Diese Methode erwies sich als außerordentlich schonend und für die Erhaltung einer guten Funktion als besonders geeignet.

Die Art der Tötung erschien uns keineswegs gleichgültig zu sein für die Versuchstüchtigkeit der überlebenden Organe. Sehr oft sahen wir nach dem Nackenschlag oder starken emotionellen Erregungen der Tiere durch Umherjagen oder das Aufbinden den Darm in völliger Ruhe, mit fehlenden oder nur schwachen rhythmischen Bewegungen, obwohl die Erregbarkeit für Gifte und mechanische Reize vollkommen erhalten war. Man hatte den Eindruck, als ob das sonst so lebhafte Bewegungsspiel wie durch eine Bremse in einem Zustande der Hemmung gehalten wurde. Es liegt nahe, den Grund dieser Erscheinung in einer starken Shockwirkung zu suchen, die, sei es durch mechanische Sympathikusdehnung (Nackenschlag), sei es durch psychische Exaltation in einer starken Reizung des Sympathikus d. h. einer allgemeinen Hemmung der Motilität ihren Ausdruck findet, die auch nach dem Tode noch fortbesteht. Wer die leichte psychische Beeinflußbarkeit der Darmbewegungen von Unlustaffekten, wie sie Katsch (5) bei seinen Bauchfenstertieren beobachtete, kennt, wird einsehen, daß diese Annahme keineswegs aller Berechtigung entbehrt. Sicher gibt die schonendste Art der Tötung die beste Gewähr für die Brauchbarkeit der überlebenden Organe. Wir haben zwar noch keine Gewißheit über den zweckmäßigsten Modus gewonnen, glauben aber, daß sich die vorsichtige Äthernarkose am meisten empfiehlt. Auch Tiere, die nach länger dauernden Eingriffen, wie nach Blutdruckversuchen, getötet wurden, in deren Verlauf sich die Erregung allmählich ausgleichen konnte, zeigten in allen Fällen einen gut funktionierenden Darm. Ein besonderer Wert muß darauf gelegt werden, daß die Tiere in frisch gefüttertem Zustand getötet werden, weil der kollabierte Darm von Hungertieren sich als völlig unbrauchbar für unsere Untersuchungen erwies. Das stimmt überein mit der Beobachtung Jakobjs (6), der in der Inanition den Darm in kompletter Bewegungshemmung fand, die auf einen vermehrten Tonus des Sympathikus hinwies. Besonders bedenklich erschien

uns die starke Anämisierung des Splanchnikusgebietes durch die Shockwirkung, wie wir sie in solchen Fällen wiederholt beobachten konnten. Wir haben deshalb nach dem Vorbild von Loening (3c) versucht, sie durch lokale Wärmeapplikationen auszugleichen. Die Tiere wurden dadurch sichtlich beruhigt, und der Einfluß auf die Motilität war bisweilen überraschend günstig.

Was die Konservierung und weitere Behandlung des isolierten Darms betrifft, so haben wir uns an die Angaben von Neukirch (7) angelehnt, der kürzlich ein geeignetes Verfahren beschrieb, um den Darm möglichst lange lebensfähig zu erhalten. Er spült den Darm vor Gebrauch mit warmer NaCl-Lösung, um Verdauungs- und Fäulnisprodukte zu entfernen, und hält ihn bei einer Temperatur von 28° in Tyrodescher Lösung überlebend. Die Spülung hat sich bei unseren Versuchen ausgezeichnet bewährt, besonders dann, wenn wir die Organe auf Eis konservieren wollten. Wir haben auf diese Weise Dünn- wie Dickdarm 24 ja 48 Stunden gebrauchsfähig erhalten können. Von der Konservierung bei 28° gingen wir sehr bald ab, als wir einsahen, daß sie sich mit demselben oder besseren Erfolge bei normaler Zimmertemperatur durchführen läßt, wenn nur für eine dauernde O_2-Zufuhr und für einen wiederholten Ersatz der Nährlösung gesorgt wird. Als Nährflüssigkeit verwandten wir in fast allen Fällen die Tyrodesche Lösung[1]). Auf Grund von vergleichenden Untersuchungen können wir die warme Empfehlung, die ihre Anwendung von Neukirch erfahren hat, durchaus bekräftigen.

Zur Durchführung unserer Versuche diente ein Apparat, der nach der von Freyschen Versuchsanordnung für überlebende Gefäßstreifen eingerichtet und von Prof. Gürber mit zweckmäßigen Modifikationen versehen war. Was die genauere Einrichtung des Apparates betrifft, so verweisen wir auf die Arbeit von Loening (3c) in der Zeitschrift f. Biologie, der ihn an der Hand einer Abbildung eingehend beschrieben hat. Als besondere Vorzüge seien nur erwähnt die bequeme und sichere Regulation der Temperatur, die sowohl durch das geringe Volum des Kaloriphors, wie durch die geschickte Montierung der Gasflammen bedingt ist. Die zylindrischen Untersuchungsgefäße haben ein Volum von nur 70 ccm, so daß sie eine große Ersparnis an Nährlösung ermöglichen. Die doppelwandigen Zuleitungsrohre gewähren eine leichte Regulierung der O_2-Zufuhr und bieten zugleich eine bequeme Möglichkeit zur elektrischen Reizung in der Flüssigkeit. Die mechanische Reizung ist allerdings durch die Enge der Gefäße etwas erschwert.

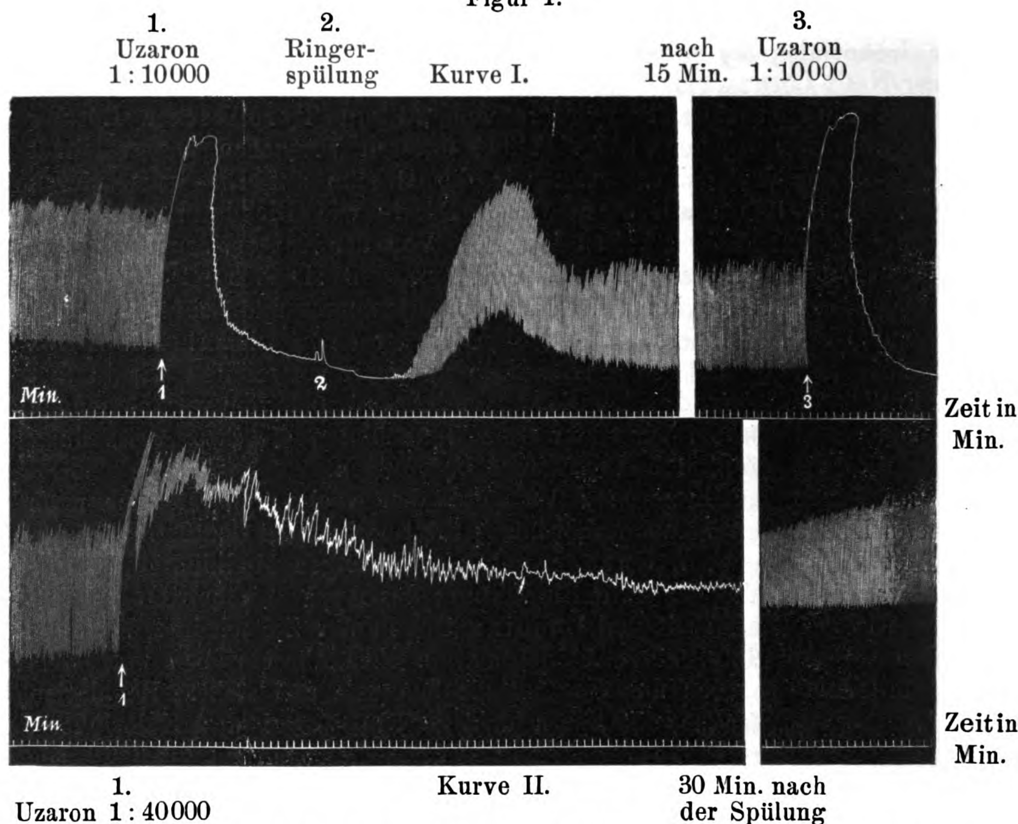
Die Untersuchungen am Darm wurden vorwiegend an intakten Darmstücken, seltener an Darmstreifen vorgenommen, ferner kamen plexusfreie und plexushaltige Präparate im Magnusschen Sinne zur Verwendung. Dabei fanden sämtliche Abschnitte des Intestinaltraktus vom Magen bis zum Rektum Berücksichtigung. Der Magen wurde als Ring- und Längsstreifen der Pylorusgegend untersucht, die Blase in toto oder als Muskelstreifen, der Uterus meist in der Form von zwei querdurchtrennten Hornhälften.

---

1) Die Zusammensetzung der Tyrodeschen Lösung ist folgende:
I. NaCl 8,0, KCl und $CaCl_2$ $\overline{aa}$ 0,2 $MgCl_2$ 0,1 ad aqu. 800,0
II. NaH_2PO_4 0,05, $NaHCO_3$ 1,0, ad aqu. 200,0.
Kurz vor Gebrauch I u. II gemischt und 1,0 Traubenzucker zugesetzt.

Es sei noch erwähnt, daß die verwendeten Kymographien eine verschiedene und sehr langsame Rotationsgeschwindigkeit besaßen, so daß die graphische Darstellung der einzelnen Pendelbewegungen sehr gedrängt erscheint. Die Geschwindigkeit des einen Apparates betrug etwa 18 mm, die des anderen etwa 25 mm pro Minute.

Figur 1.

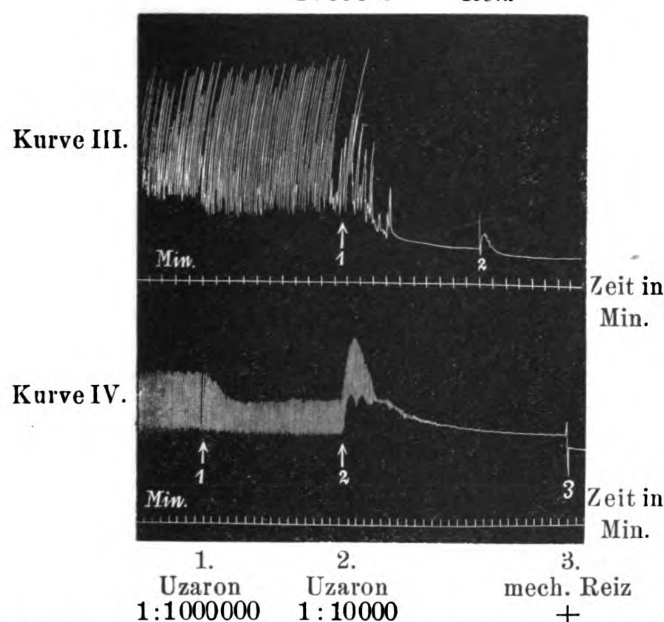


Kurve I: Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Typische Uzaronwirkung. Erholung 10 Min. nach Ringerspülung. Danach derselbe Wirkungseffekt. Kurve II: Kaninchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Langsamer Wirkungsablauf des Uzarons 1 : 40000. Erholung 30 Min. nach Ringerspülung.

Wenn wir den Wirkungsablauf des Uzarons am überlebenden Darm an der Hand vorstehender Kurven verfolgen, so lassen sich in fast allen Fällen zwei Wirkungsphasen unterscheiden. Wir sehen unmittelbar nach der Einwirkung eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Tonuszunahme, bisweilen unter gleichzeitig verstärkten rhythmischen Bewegungen. Ihr folgt bald ein allmählicher Tonusabfall, in dessen Verlauf die Pendelbewegungen immer seltener und kleiner werden, um schließlich ganz zu erlöschen. Je nach der an-

gewandten Konzentration des Uzarons kommt es nicht immer zu einem völligen Stillstand der Bewegungen, sondern man erkennt wie in Kurve II nur eine Abnahme der Frequenz und Amplitüde unter langsamem Absinken des Tonus. Auch eine gewisse Disposition des Darmes scheint für den Ablauf von Bedeutung zu sein. So sehen wir in Kurve III nach derselben niedrigen Konzentration von 1 : 40000 eine viel raschere Ruhigstellung als in Kurve II, ob-

Figur 2.

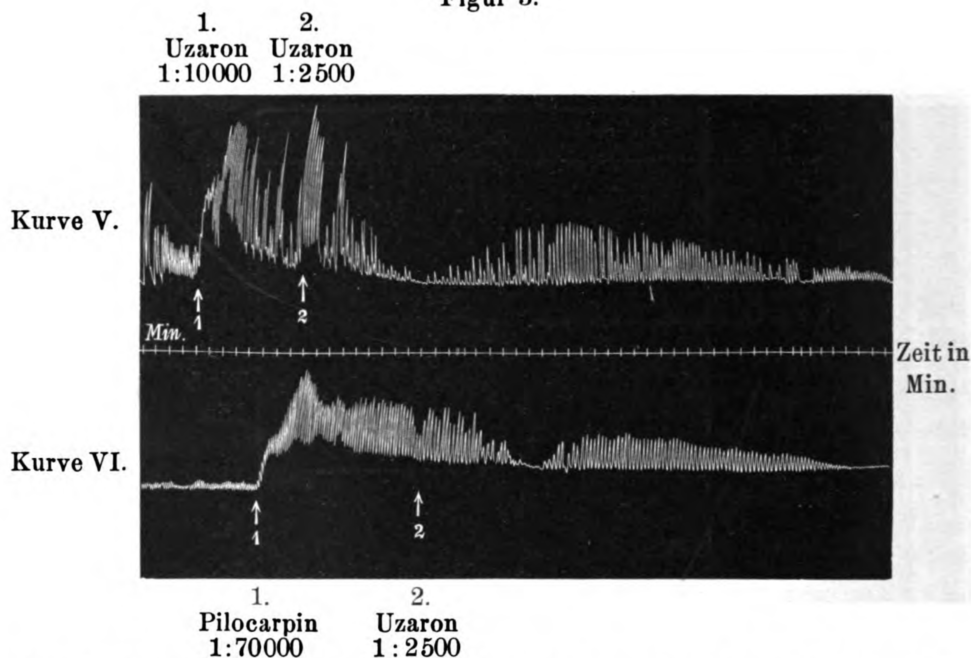


Kurve III: Katzendünndarm. Längsmuskelschreibung. Rasche Bewegungshemmung durch Uzaron 1 : 40000 bei erhalt. mech. Erregbarkeit.
Kurve IV: Kaninchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Noch deutliche Beruhigung durch Uzaron in einer Verdünnung 1 : 1000000. Danach typische Erregung und Hemmung durch Uzaron 1 : 10000.

wohl sich der Katzendarm im allgemeinen durch Uzaron schwerer beeinflussen läßt als der Kaninchendarm. In anderen Fällen sehen wir selbst nach hohen Konzentrationen keine komplette Hemmung eintreten, wie in den Kurven V und VI, an denen zugleich die eigenartige Erscheinung auffällt, daß bisweilen Remissionen in der Wirkung auftreten, indem nach beginnender Ruhigstellung wieder verstärkte Bewegungen mit verlangsamtem Rhythmus einsetzen, um wieder zu verschwinden. Die anfängliche Erregung bildet eine kon-

stante Erscheinung der Uzaronwirkung. Sie geht dem Konzentrationsgrad im allgemeinen parallel und ist am Kaninchendarm am regelmäßigsten und stärksten ausgeprägt. Nur in vereinzelten Fällen von Katzendarm haben wir sie vermißt oder abgeschwächt gefunden, eine Beobachtung, die sich aus dem jeweilig bestehenden Tonuszustand des Darms erklärt, der bei Katzen größeren Schwankungen unterliegt als bei Kaninchen.

Figur 3.



Kure V: Katzendünndarm, Längsmuskelschreibung. Remittierender Ablauf der Uzaronhemmung. Nach anfänglicher Ruhigstellung sehen wir verlangsamte rhythmische Bewegungen zurückkehren und wieder verschwinden.
Kurve VI: Katzendünndarm, Ringmuskelschreibung. Dieselbe Erscheinung an der durch Pilocarpin erregten Ringmuskulatur. In beiden Fällen deutliche Verlangsamung der Rhythmik.

Sowohl an Längs- wie an Ringmuskulatur konnten wir denselben Wirkungscharakter des Uzarons konstatieren. Die Kurven VI und X zeigen Ringmuskelpräparate, an denen der beruhigende Einfluß des Uzarons deutlich zu erkennen ist. Die Beeinflussung des Tonus erschien an Ringpräparaten oft nicht so prägnant wie an der Längsmuskulatur, in solchen Fällen pflegten aber auch andere tonusherabsetzende Mittel keine Änderung der Tonuseinstellung mehr zu bewirken.

Als zweckmäßige Konzentration, um einen raschen Stillstand

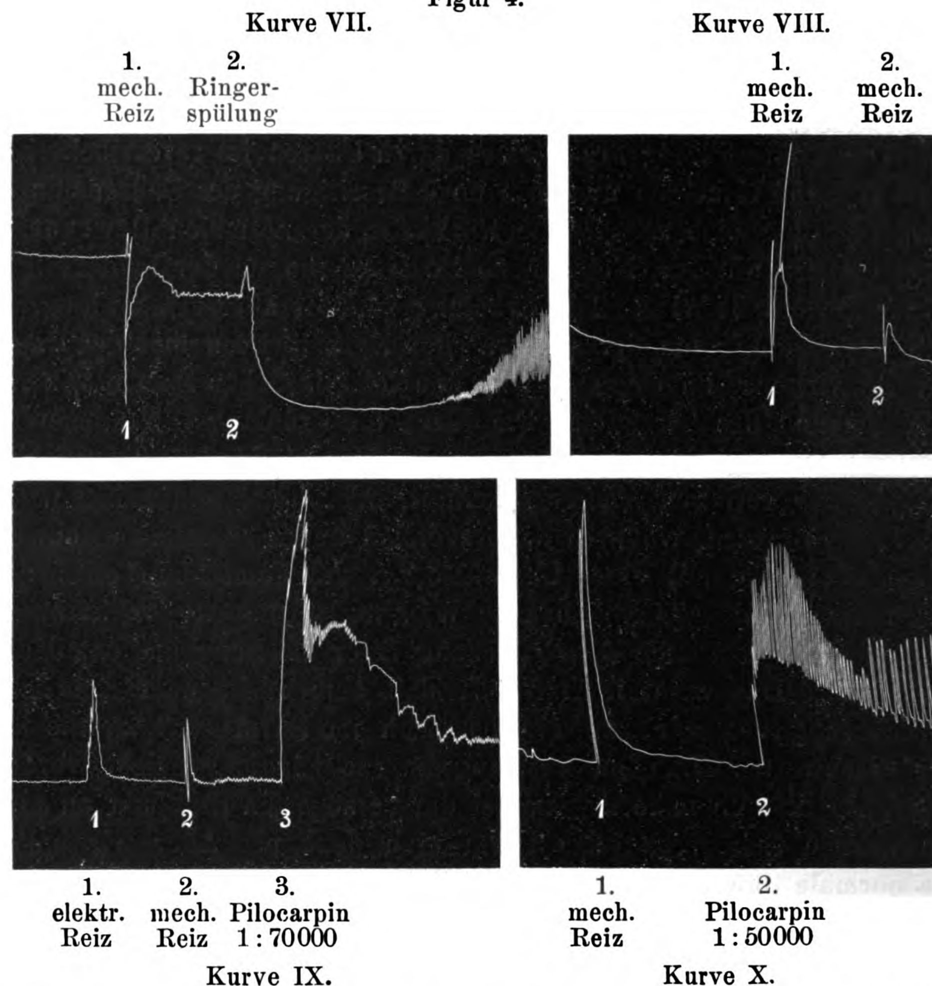
der Bewegungen herbeizuführen, erwies sich eine Uzaronlösung von 1:10 bis 20000. Der Effekt der Hemmung läßt sich aber noch bei weit niedrigeren Konzentrationen konstatieren, so zeigt Kurve IV noch deutlich eine Abnahme der Pendelbewegungen auf eine Verdünnung von 1:1000000. Im allgemeinen pflegt bei niedrigen Konzentrationen eine starke Dissoziation der Wirkungen einzutreten, man sieht das Vorherrschen einer langhingezogenen, abgeschwächten Erregung, der die Kennzeichen der Hemmung nur sehr langsam nachfolgen (vgl. Kurve II).

Die Ruhigstellung des Darmes durch Uzaron ist reversibel. Die Kurven I und II zeigen uns, wie nach Beseitigung des Uzarons durch Ringerspülung eine allmähliche Rückkehr der normalen Bewegungsform eintritt, die durch eine neue Dosis Uzaron wieder in derselben Weise beeinflußt wird. Die Erholung verläuft aber relativ langsam und ist abhängig von der angewandten Konzentration und der Dauer der Einwirkung, im Gegensatz zu den leichtlöslichen Salzen von Alkaloiden und des Adrenalins, bei denen die Erholung fast momentan erfolgt. Das eigenartige Verhalten des Uzarons findet seine Erklärung in der geringen Wasserlöslichkeit und Diffusibilität seiner wirksamen Substanzen, wodurch die Reversion außerordentlich erschwert wird. Versuche mit einer Uzaronlösung, die bereits auf einen anderen Darm mit gleichbleibender Wirkungsstärke eingewirkt hatte, zeigte eine wesentliche Abschwächung ihrer Wirkung auf den Kontrolldarm. Das weist darauf hin, daß eine nicht unbeträchtliche Speicherung von wirksamen Substanzen im Darm statthat, die bei der erschwerten Diffusion nur langsam rückgängig gemacht werden kann. Es könnte nahe liegen, bei der verzögerten Erholung an eine irreversible Schädigung des Darmes zu denken. Aber wir haben die normale Bewegungsform so oft ad integrum zurückkehren sehen, daß wir keine Bedenken tragen, in der erschwerten Reversibilität gerade einen Vorzug des Uzarons zu erblicken, der eine große Nachhaltigkeit der Wirkung garantiert.

Der Verlauf der Uzaronwirkung zeigt uns die eigenartige Erscheinung, daß hier zwei entgegengesetzte Wirkungsphänomene gegeneinander streiten, ein erregendes und ein hemmendes Moment, von denen das letztere in allen Fällen siegt und für die Gesamtwirkung entscheidend ist. Es ist ohne weiteres klar, daß die Hemmung den Hauptfaktor der Uzaronwirkung darstellt, demgegenüber die anfängliche Erregung, deren Zustandekommen sich wahrscheinlich aus einer Inkongruenz der Reaktionszeiten zweier Wirkungsprinzipien erklärt, nur einen akzidentellen Charakter trägt.

Für das Verständnis der Hemmung war die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß im Stadium der Ruhigstellung die Erregbarkeit der Darmmuskulatur erhalten bleibt. Mechanische und elektrische Reize werden je nach ihrer Stärke prompt mit einer mehr

Figur 4.



Kurve VII: Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung durch Uzaron 1:50000 ruhig gestellt. Mech. Erregbarkeit gut erhalten. Auf Ringerspülung langsame Erholung.

Kurve VIII: Katzenlängsmuskelpräparat unter Wirkung von Uzaron 1 : 2000. Mech. Erregbarkeit deutl. +.

Kurve IX: Katzendünndarm, Längsmuskelpräparat unter der Wirkung von Uzaron 1 : 10000. Mechan. und elektr. Erregbarkeit gut erhalten. Pilocarpin bewirkt Tonusanstieg und Rückkehr der Pendelbewegungen, die unter der Nachwirkung der Uzaronhemmung wieder verschwinden.

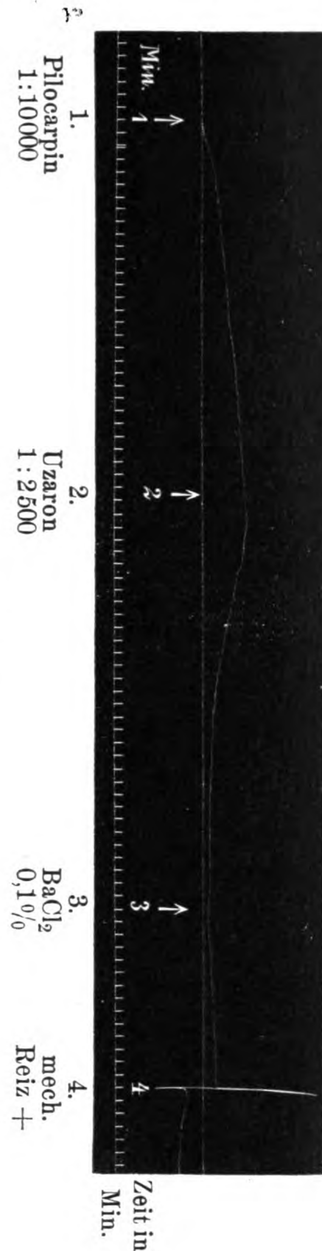
Kurve X: Katzendünndarm, Ringermuskelschreibung unter der Wirkung von Uzaron 1 : 2500. Starke Reaktion auf mech. Reiz und Pilocarpin.

oder weniger starken Kontraktion beantwortet. Figur 4 mit den Kurven VII bis X veranschaulicht uns den Effekt von solchen Muskelreizen nach verschiedenen Uzaronkonzentrationen. Selbst nach relativ hohen Dosen sehen wir sowohl an Ring- wie Längsmuskelpräparaten prompte und ausgiebige Reaktionen. Auch Chlorbaryum, dessen spezifische Affinität zur glatten Muskulatur Magnus (1) begründet hat, ruft in 0,1 %iger Lösung am uzaronisierten Darm einen energischen Tonusanstieg hervor, der allerdings in seiner abklingenden Phase (vgl. Kurve XVI) etwas stärker absinkt als in der Norm. Diese Beobachtungen lassen eine Lähmung der Muskulatur durch die angewandten Uzaronkonzentrationen als völlig ausgeschlossen erscheinen. Allerdings muß betont werden, daß Uzaron in sehr konzentrierten Lösungen von 1 : 200 bis 500 sowohl die glatte wie die quergestreifte Muskulatur lähmt. Diese Eigenschaft beruht auf der Wirkung einer noch nicht rein dargestellten Substanz von nebensächlicher Bedeutung, während sie den spezifisch wirkenden Hauptkomponenten des Uzarons völlig abgeht. Es liegt nahe, in dem stärkeren Tonusabfall in der abklingenden Barytphase den Ausdruck einer leichten Erregbarkeitsstörung der Muskulatur zu erblicken, und im Vergleich zu dem später zu besprechenden Verhalten des Opiums ist es durchaus nicht von der Hand zu weisen. Aber die Beobachtung konnte keineswegs regelmäßig gemacht werden und fehlte gänzlich bei allen noch wirksamen niedrigen Konzentrationen. Es entbehrt deshalb jeder Wahrscheinlichkeit, anzunehmen, daß eine Beeinflussung der Muskulatur allein für die komplette Bewegungshemmung des Darmes durch Uzaron verantwortlich zu machen ist.

Unsere Beobachtungen weisen uns also darauf hin, die Ursache der Uzaronwirkung in einem neurogenen Prinzip zu suchen. Um diese Möglichkeit näher analysieren zu können, waren Versuche am plexusfreien Präparate nach Magnus unerläßlich, wodurch eine Ausschaltung des Auerbachschen Plexus herbeigeführt wird. Bei der Herstellung der Präparate haben wir uns an die Angaben von Magnus (1) angelehnt. Trotzdem begegneten wir nicht unerheblichen Schwierigkeiten, in allen Fällen brauchbare Präparate zu erhalten. Sehr oft erschien das Gelingen nur als ein Produkt des Zufalles. Ein besonderer Wert ist auf eine gute Allgemeinfunktion des Darmes und eine vorsichtige Anwendung der Argentumätzung zu legen. Von den zahlreichen Versuchen sind immerhin einige so zweifellos gut gelungen, daß sie für unsere Fragestellung durchaus geeignet schienen. So konnten wir, wie Kurve XI zeigt, am plexusfreien Präparat dieselbe Tonusabnahme nach Pilocarpinerregung erweisen wie am Normal-

darm. Trotz der angewandten hohen Konzentration bleibt Baryt und mechanischer Reiz noch deutlich wirksam, sodaß auch hier eine Lähmung der Muskulatur ausgeschlossen erscheint. Wir haben aber

Figur 5.
Kurve XI.



Kurve XII.



Kurve XI: Katzendünndarm, plexusfreie Präparate. Auf Pilocarpin deutlicher Tonusanstieg, der auf Uzaron wieder absinkt. Präparat bleibt für Baryt und mechan. Reiz erregbar.
Kurve XII: Deutliche Tonussteigerung durch Uzaron trotz schwacher Wirksamkeit von Pilocarpin und Physostigmin.

auch mit viel niedrigen Dosen, die die Muskulatur völlig unbeeinflußt lassen, denselben Effekt am plexusfreien Präparate wiederholt konstatieren können. Kurve XII zeigt ein plexusfreies Präparat, das nur sehr schwach auf Pilocarpin reagiert, aber auf Uzaron eine viel

stärkere, weitere Tonuszunahme erkennen läßt. Auf die Deutung dieser Erscheinung werden wir später zurückkommen. Die Kurve bestätigt auch die Beobachtung von Magnus, daß Physostigmin am plexusfreien Präparat oft noch rhythmische Tonusschwankungen auszulösen vermag. Wiederholt sahen wir auch, wie Physostigmin da noch einen Tonusanstieg bewirkte, wo Pilocarpin sich als unwirksam erwies.

Was die Bewertung der plexusfreien Präparate betrifft, so sind wir überzeugt, daß sie für die Lokalisation von lähmenden oder hemmenden Giftwirkungen entbehrt werden können. Ihre Anwendung basiert dabei auf dem Nachweis eines Antagonismus zur erregenden oder tonussteigernden Wirkung des Pilocarpins. Nachdem nun durch Magnus der periphere Angriffspunkt des Pilocarpins nachgewiesen ist, sind wir in der Lage, allen Substanzen, die eine Pilocarpinerregung restlos auszulöschen imstande sind, eo ipso einen peripheren Angriffspunkt zu vindizieren (vgl. Kurve XIII u. XIV).

Durch die Anwendung des plexusfreien Präparates ist zwar die periphere Wirkung des Uzarons mit Sicherheit erwiesen, aber keineswegs ausgeschlossen, daß noch gleichzeitig eine Beeinflussung des Auerbachschen Plexus besteht. Auf direktem Wege ist diese Frage zwar nicht zu entscheiden, aber unsere Versuche bieten beachtenswerte Anhaltspunkte, die diese Annahme einer Diskussion zugänglich machen. Wir sehen zunächst in fast allen Kurven eine gleichsinnige Wirkung auf Tonus wie rhythmische Bewegungen. Da der Plexus aber vorwiegend die Rhythmik, weniger den Tonus beeinflußt, so müßten wir schon einen zwiefachen Angriffspunkt annehmen, wenn wir nicht ein einheitliches Prinzip erweisen können, das Tonus wie Rhythmus in gleicher Weise hemmt. Ferner zeigt uns Kurve V und VI, wie nach kompletter Hemmung plötzlich ohne äußere Ursache rhythmische Bewegungen zurückkehren und auch wieder verschwinden, so daß also ein Nachlassen der Wirkung ausgeschlossen erscheint. In anderen Fällen (Kurve VII bis X und XV bis XVII) sehen wir, wie durch mechanische Reizung oder Pilocarpin eine Rückkehr der Rhythmik ausgelöst wird, um unter der Nachwirkung der Hemmung wieder zu erlöschen. Diese Beobachtungen zeigen, daß trotz vollkommener Ruhigstellung die Fähigkeit zu rhythmischen Bewegungen fortbesteht, im Gegensatz zu dem Verhalten, das wir bei lähmenden Giften konstatieren konnten. Wenn diese Erwägungen auch nicht als absolut beweisend für unsere Fragestellung gelten können, so machen sie doch die Annahme einer Plexuslähmung sehr unwahrscheinlich.

Es bleiben uns also noch zwei Möglichkeiten, die Erscheinung

der Uzaronhemmung zu erklären. Bei dem peripheren Angriffspunkt des Uzarons kann es sich nur mehr um eine Lähmung der autonomen Nervenendigungen, etwa im Sinne der Atropinwirkung, handeln, oder um eine Reizung der hemmenden Sympathikusendorgane, analog der Wirkung des Adrenalins. Die Entscheidung dieser Frage begegnet großen Schwierigkeiten, weil die bisher bekannte Methodik uns keine Hilfsmittel dafür in die Hand gibt. Man könnte hier Wirkungsanalogien an anderen Organen zum Vergleich heranziehen, aber die Beweisführung verliert dadurch an Einheitlichkeit, ganz besonders im Hinblick auf die Komplexität der Darmfunktion, die in keinem anderen Organ ihre Parallele findet.

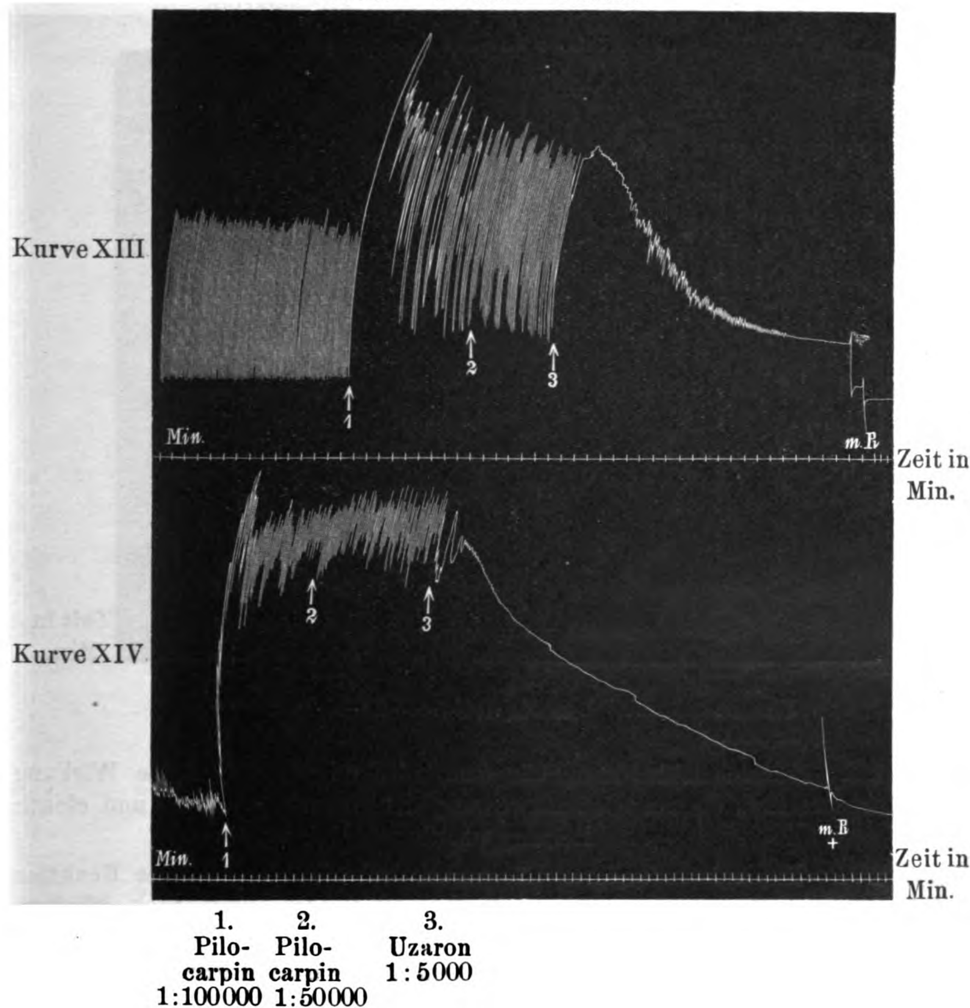
Wir haben deshalb versucht, durch Kombinationen von Uzaron mit anderen Giften von bekanntem Angriffspunkt dieser Frage näher zu treten, obwohl wir uns mit Magnus (1) der Schwierigkeiten wohl bewußt sind, die einer einwandfreien Deutung dieser Versuche entgegenstehen. Die schroffe Ablehnung, die Magnus diesem Verfahren zuteil werden läßt, erscheint uns aber solange unberechtigt, als wir keine andere Möglichkeit zur Lösung dieser Frage kennen. Ein Versuch, auf diesem Wege weiter zu kommen, war deshalb berechtigt, und wir können sagen, daß er uns in der Beurteilung und Präzisierung des Angriffspunktes von Giften wesentlich gefördert hat.

An dem durch autonome Reizgifte, wie Pilocarpin, Muskarin und Physostigmin in Erregung versetzten Darm führt Uzaron in derselben Weise wie am Normaldarm allmähliche Ruhigstellung herbei. Kurve XIII und XIV zeigen uns, wie auch hier meist nach schwacher anfänglicher Tonussteigerung ein langsames Absinken des Tonus erfolgt, in dessen Verlauf die Pendelbewegungen allmählich erlöschen. Trotz dieser unzweifelhaften antagonistischen Wirkung bleibt die Wirksamkeit des Pilocarpins am uzaronisierten Darm bestehen. Kurve IX, X, XV und in besonders schöner Form Kurve XVII veranschaulichen uns, wie nach kompletter Hemmung wieder ein energischer Tonusanstieg erfolgt unter gleichzeitiger Rückkehr von Pendelbewegungen. Dieser Erregungsimpuls zeigt aber keinen normalen Ablauf, weil die noch herrschende Uzaronhemmung ihm einen neuen Dämpfer aufsetzt. So kommt es nicht wie in der Norm zu einem hohen Pilocarpintetanus, sondern die noch nachwirkende Hemmung erzwingt eine allmähliche Abnahme des Tonus und Unterdrückung der Pendelbewegungen.

Der Angriffspunkt des Pilocarpins wird von Magnus in die autonomen Nervenenden verlegt. Die prompte Reaktion auf Pilocarpin wäre also kaum denkbar, wenn diese Stellen bereits durch Uzaron

gelähmt wären. Es bestände allerdings die Möglichkeit, daß eine Verdrängung des Uzarons durch Pilocarpin statthat, oder daß Uzaron einen zentraleren Angriffspunkt besitzt. Beide Annahmen verlieren aber alle Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß nach maximaler

Figur 6.



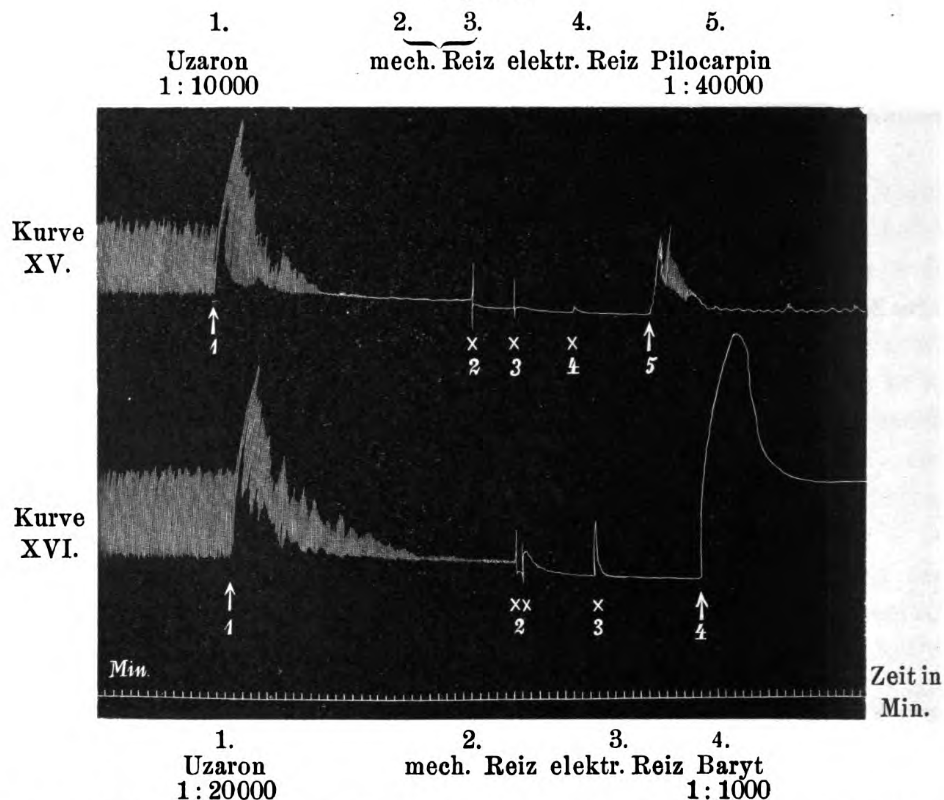
Kurve XIII: Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Starke Erregung und Tonuszunahme durch Pilocarpin 1 : 10000, die durch die doppelte Dosis nicht verstärkt wird. Uzaron 1 : 10000 bewirkt nach anfänglicher weiterer Tonussteigerung einen allmählichen Abfall des Tonus. Aufhören der Pendelbewegungen.

Kurve XIV: Derselbe Effekt an Längsmuskelpräparat einer Katze. Starker Tonusabfall durch Uzaron 1 : 5000. Mechan. Erregbarkeit in beiden Fällen erhalten.

Erregung sofort die Hemmung in ihrer alten Stärke wieder Platz greift, und den Effekt des Pilocarpins wieder gänzlich auslöscht.

Um in das Wesen des funktionellen Antagonismus am Darm nähere Einsicht zu gewinnen, stellten wir Kontrollversuche an mit Atropin einerseits und Adrenalin andererseits, die ergaben, daß funk-

Figur 7.



Kurve XV. Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Prompte Wirkung von Pilocarpin nach Uzaron mit Nachwirkung der Hemmung. Mech. und elektr. Reizung positiv.

Kurve XVI. Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Prompte Reaktion auf Baryt nach Uzaronruhigstellung. Mech. und elektr. Erregbarkeit erhalten.

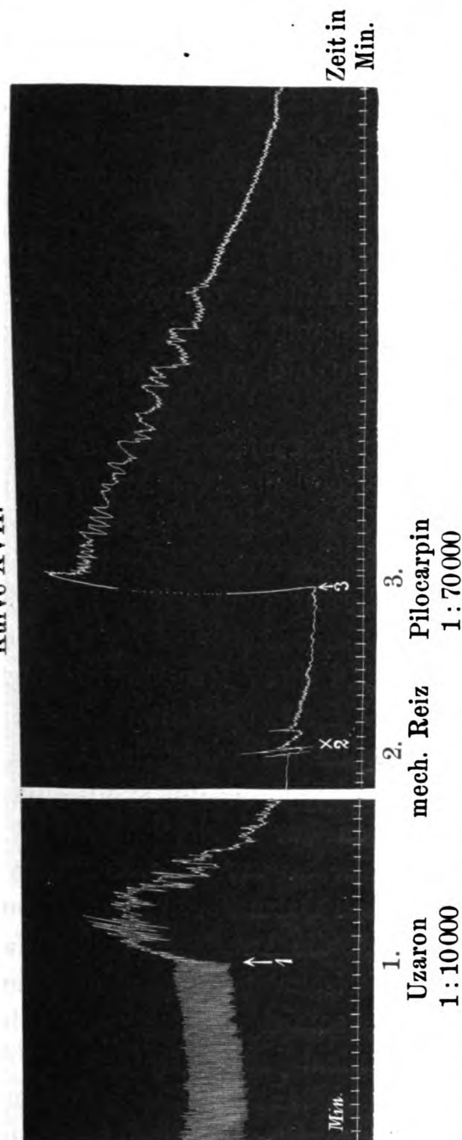
tionell ein prinzipieller Unterschied besteht zwischen autonomer Lähmung und sympathischer Hemmung.

Der Einfluß des Atropins auf den überlebenden Darm ist von Magnus (1) eingehend untersucht worden. Auf Grund seiner Beobachtungen kam er zu der Überzeugung, daß die Vielseitigkeit seiner Wirkungen es von vornherein ungeeignet macht, als Mittel in Lokalisationsversuchen zu dienen. Unsere Versuche haben uns zu einer wesentlich anderen Auffassung geführt. Was zunächst die erregende

Wirkung des Atropins in kleinen und mittleren Dosen betrifft, wie sie **Magnus** beschrieben hat, so können wir sie keineswegs als Regel anerkennen. Schon **Katsch** (5) hatte bei seinen Bauchfensterver-

Figur 8.

Kurve XVII.



Kurve XVII. Katzendünndarm. Längsmuskelschreibung. Prompte Wirkung von Pilocarpin nach Uzaronhemmung und Nachwirkung des Uzarons auf die Pilocarpinerzeugung. Mech. Erregbarkeit erhalten.

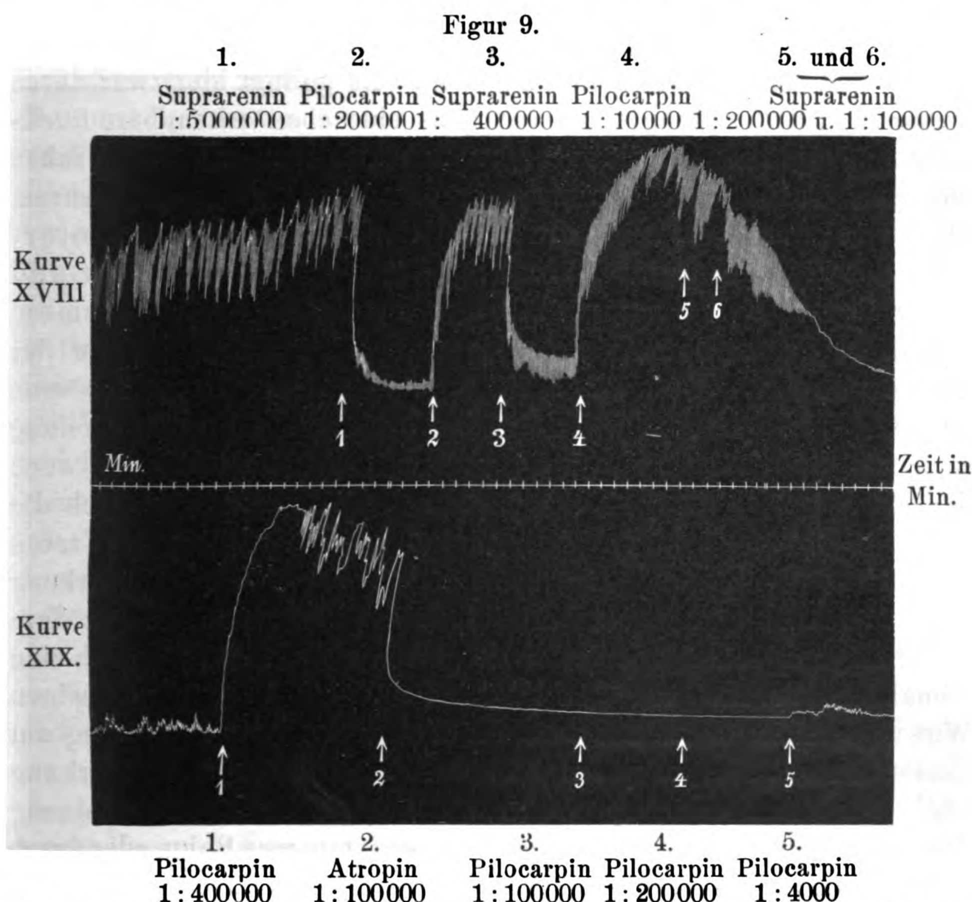
suchen alle Reizwirkung des Atropins vermißt. Auch wir konnten am überlebenden Kaninchendarm niemals auch nur eine Andeutung einer Erregung beobachten. Nur in einzelnen Versuchen am Katzendarm trat eine Steigerung des Tonus und der Rhythmik unzweifelhaft hervor, obwohl wieder in anderen Fällen am Katzendarm jede Erregung fehlte und nur ein Absinken des Tonus und eine Ver-

kleinerung der Pendelbewegungen zu konstatieren war. War im ersten Falle der Darm durch Pilocarpin in Erregung versetzt, so wirkte Atropin nicht mehr erregend, sondern führte wie in der Norm unter Tonusabfall zum Stillstand aller Bewegungen. Es erscheint also ausgeschlossen, daß es sich um eine spezifisch erregende Wirkung des Atropins am Katzendarm handelt. Wir haben sie regelmäßig beobachtet bei Katzen, die in der Gravidität und Laktationsperiode standen, oder bei jungen Tieren, die auch schon auf Einträufeln von Atropin ins Auge prompt mit Speicheln reagierten. Es war uns nicht möglich, nähere Einsicht in die Eigenart dieser Reaktion zu gewinnnen, wir glauben aber vermuten zu dürfen, daß sie in irgend einer Weise mit Laktation oder Gravidität in Zusammenhang steht, um so mehr als wir das Vorkommen von physiologischen Reaktionsänderungen im vegetativen Nervensystem des graviden Uterus bereits kennen (vgl. S. 347 dieser Arbeit).

Jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, daß Atropin in kleinen und mittleren Dosen am normalen Kaninchendarm niemals zu einer Erregung führt. Kurve XX und XXI zeigen uns, wie unter leichtem Absinken des Tonus eine Verkleinerung, bisweilen auch eine Regularisierung der rhythmischen Bewegungen eintritt. Sehr oft sehen wir aber auch auffallende Interferenzen, in der Größe der Pendelbewegungen, so daß eher das Bild einer Irregularisierung entsteht.

Magnus erwähnt auch die Beobachtung Keuchels (8), daß die elektrische Reizung des Splanchnikus nach Atropindarreichung unwirksam bleibt, was auf eine Lähmung der sympathischen Endigungen schließen ließe. Wir können der Beobachtung nicht die Bedeutung beimessen, weil sich Versuche an der äußeren Innervation nicht ohne weiteres auf den überlebenden Darm übertragen lassen. Dazu konnten wir im Versuche zeigen, daß die Annahme wenig Wahrscheinlichkeit hat. Adrenalin, der notorische Sympathikusreizer, bewirkt am atropinisierten Darm noch sofortige Hemmung aller Bewegungen. Wenn diese Tatsache auch nicht jede Beeinflussung des Sympathikus durch Atropin ausschließt, so läßt sie doch annehmen, daß es den Angriffspunkt des Adrenalins unbeeinflußt läßt. Die Fortdauer der rhythmischen Bewegungen am atropinisierten Darm lassen eine Lähmung des Plexus als unmöglich erscheinen. Der spezifische Antagonismus zu Pilocarpin und der von Magnus am plexusfreien Präparat erwiesene periphere Angriffspunkt des Atropins zeigen vielmehr, daß die allgemein geltende Auffassung zurecht besteht, nach der die Wirkung des Atropins in kleinen Dosen sich lediglich als eine Lähmung der autonomen Nervenendigungen charakterisiert.

Auf Grund dieser Beobachtungen versuchten wir zu prüfen, ob kein funktioneller Unterschied besteht in dem Verhalten von Pilocarpin zu der Wirkung des Atropins und Adrenalins. Dabei ergab sich die auffällige Tatsache, daß zwischen autonomer Erregung (Pilocarpin) und sympathischer Hemmung (Adrenalin) ein labiles Gleichgewicht



Kurve XVIII: Kaninchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Zeigt den reversiblen Antagonismus zwischen Pilocarpin und Suprarenin.

Kurve XIX: Katzendünndarm. Längsmuskelschreibung. Zeigt den irreversiblen Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin. Selbst große Dosen Pilocarpin können die Atropinwirkung nicht aufheben. Nur schwache Rückkehr von Pendelbewegungen.

besteht, das sich durch eine gesetzmäßige Dosierung bald nach der einen, bald nach der anderen Seite verschieben läßt. Durch fortgesetzte Störung des Gleichgewichtes läßt sich ein Wechselspiel von Hemmung und Bewegung erzeugen.

Kurve XVIII zeigt eine dreimalige Umkehr des Gleichgewichtes, in anderen Fälleu, die sich wegen der Länge der Kurven nicht zur

Veröffentlichung eignen, sahen wir sogar sechsmalige Rückkehr der Bewegungen und des Tonus aus der Adrenalinhemmung. Natürlich läßt sich dieser Wechsel nicht unbegrenzt fortsetzen, weil der Darm schließlich unter der zunehmenden Konzentration der Gifte erlahmt.

Dieses gesetzmäßige Gleichgewicht vermissen wir aber, wie Kurve XIX veranschaulicht, völlig beim Atropin und ebenso beim Opium und seinen Isochinolinalkaloiden. Es gelingt hier zwar durch vielfache Überdosierung des Pilocarpins eine eben erkennbare Rückkehr von rhythmischen Bewegungen zu erzielen, aber niemals sahen wir den Tonus oder den normalen Bewegungstyp zurückkehren. *Darin dokumentiert sich ein funktionell prinzipieller Unterschied zwischen einer Lähmung der autonomen Bahn und einer Reizung der sympathischen Hemmungsmechanismen.*

Diese Tatsache wirft auch ein neues Licht auf das Wesen der Uzaronwirkung. Auch da blieb trotz kompletter Hemmung eine prompte Wirksamkeit des Pilocarpins bestehen. Allerdings gelang es selten, die hemmende Kraft des Uzarons gänzlich aufzuheben, auch das Wechselspiel zwischen Hemmung und Bewegung war durch die Doppelwirkung und das langsame Eintreten der Hemmung bei Uzaron sehr erschwert. Solche Unterschiede gegenüber der Adrenalinwirkung könnten durch die geringere Diffusibilität des Uzarons und die größere Nachhaltigkeit seiner Wirkung bedingt sein vielleicht auch durch eine allmähliche Verdrängung des Pilocarpins durch Uzaron aus seinen Wirkungsstellen. Jedenfalls weist die Wirksamkeit des Pilocarpins am uzaronisierten Darm auf eine zweifellose Analogie zur Adrenalinwirkung hin. Wir haben es bereits früher widerlegt, daß diese Erscheinung durch eine Verdrängung des Uzarons aus der autonomen Bahn, oder durch die Annahme eines peripheren Angriffspunktes des Pilocarpins erklärt werden könnte. Neue Gründe für ihre Unwahrscheinlichkeit ergeben sich aus dem Verhalten des Uzarons am atropinisierten Darm, an dem wir dieselbe typische Hemmungswirkung durch Uzaron wie am Normaldarm erkennen (vgl. Kurve XX). Nur die anfängliche Reizwirkung zeigt sich dabei erheblich abgeschwächt und äußert sich oft allein in einer Verstärkung der Pendelbewegungen ohne erhebliche Tonussteigerung. Es wäre als ein Nonsens anzunehmen, daß Pilocarpin, das am atropinisierten Darm unwirksam ist, peripherer angreift als Uzaron, wenn wir nicht auch hier eine Verdrängung des Atropins durch Uzaron vermuten wollten. Dafür ergaben sich aber keine Anhaltspunkte, selbst nach langer Einwirkung des Uzarons auf den Atropindarm blieb Pilocarpin gleich wirkungslos. So weisen auch

diese Tatsachen darauf hin, daß der Angriffspunkt des Uzarons nicht in den motorischen Elementen, sondern mit größerer Wahrscheinlichkeit in den Hemmungsapparaten des Darmes zu suchen ist.

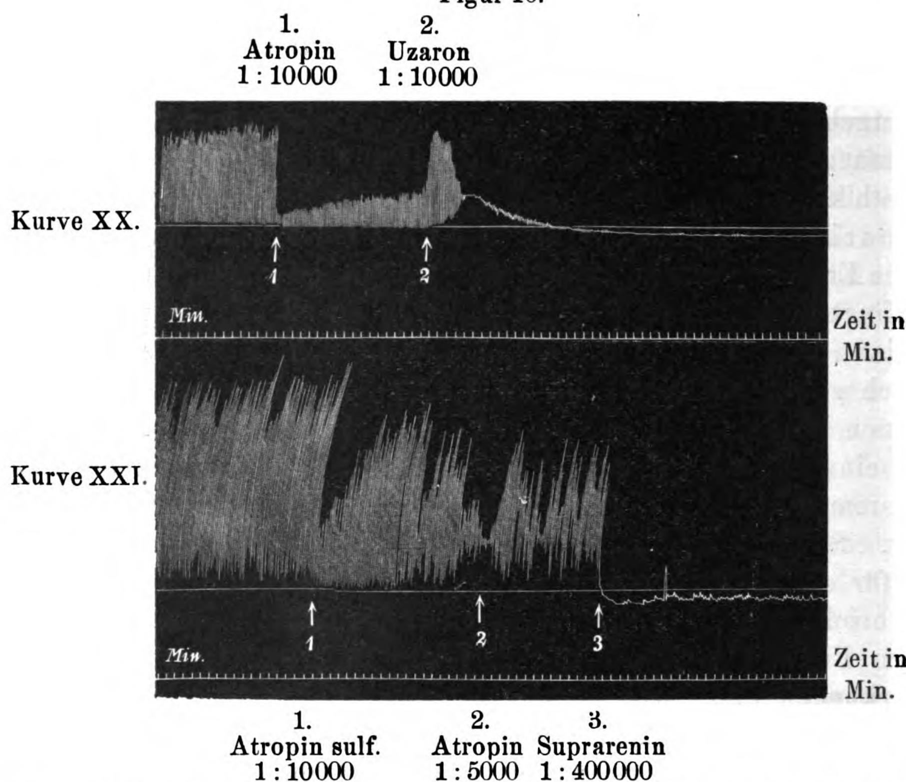
Gürber hatte beobachtet, daß die Nikotinerregung des Darmes von Uzaron weniger beeinflußt wird als andere Erregungszustände. Ich hoffte darin einen neuen Wegweiser für die Lokalisation der Uzaronwirkung sehen zu dürfen wegen der spezifischen Affinität des Nikotins zum sympathischen System. In Übereinstimmung mit Magnus (1) konnte ich in fast allen Versuchen mit Nikotin die vorübergehende Hemmung mit nachfolgender Erregung registrieren. Die anfängliche Hemmung wird von Magnus als der Ausdruck einer Sympathikusreizung, die Erregung als eine Reizwirkung auf den Auerbachschen Plexus aufgefaßt. Es lag indes nahe, anzunehmen, daß die Erregung auch durch eine nachträgliche Sympathikuslähmung mitbedingt sein könnte, analog dem Verhalten an den sympathischen Ganglien, wodurch eine eventuelle Unwirksamkeit des Uzarons begreiflich geworden wäre. Ich habe aber keine Anhaltspunkte dafür gewinnen können, daß Uzaron auf die Nikotinerregung weniger intensiv einwirkt als auf andere Reizzustände. Auch Suprarenin ruft eine prompte Ruhigstellung an dem durch Nikotin erregten Darm hervor. So konnten wir von dem Verhalten des Nikotins keine Gewähr für eine Präzisierung des Angriffspunktes erwarten.

Obwohl uns die spezifische Eigenart des funktionellen Antagonismus zu Pilocarpin eine Möglichkeit zur Differenzierung lähmender Giftwirkungen gab, so blieb das Bedürfnis, eine exaktere Methode zu besitzen, doch bestehen. Dieser Wunsch leitete uns zu dem Gedanken, ob sich die Tatsache, daß eine Atropinmydriasis am Auge durch Sympathikusreizer noch verstärkt wird, nicht auch am Darm in graduellen Veränderungen des Tonus nachweisen ließe. Das war in der Tat der Fall, und wir sehen darin die Grundlage zu einer exakten Methode, autonome Lähmung von sympathischer Hemmung zu unterscheiden.

Wir haben gesehen, wie unter dem Einfluß des Atropins der Tonus des Darmes in der Regel mäßig absinkt. Die Pendelbewegungen werden kleiner und zeigen bisweilen auffallende Interferenzen, wodurch die Tonushöhe oft leichte Veränderungen erfährt. Durch eine Steigerung der Atropinkonzentration oder durch die Anwendung anderer autonom lähmender Gifte läßt sich aber niemals eine weitere Tonussenkung unter die anfängliche Einstellung erzwingen, soweit nicht allgemeinlähmende Konzentrationen erreicht werden. Kurve XXI zeigt uns dagegen, wie unter dem Einfluß von Suprarenin der Tonus

fast momentan unter die Atropinabszisse absinkt mit gleichzeitigem Erlöschen der rhythmischen Bewegungen. Dasselbe Verhalten konnten wir beim Opium und seinen Isochinolinalkaloiden registrieren. Für Uzaron wird die graphische Darstellung dieser Tatsache durch die anfängliche Erregung etwas kompliziert, aber Kurve XX läßt un-

Figur 10.



Kurve XX: Kaninchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Uzaron 1 : 10000 bewirkt am atropinisierten Darm einen weiteren Tonusabfall unter die Atropinabszisse.

Kurve XXI: Kaninchendünndarm. Längsmuskelschreibung. Derselbe Tonusabfall durch Suprarenin 1 : 400000 am atropinisierten Darm.

zweifelhaft erkennen, daß der Tonus nach dem Eintritt der Hemmung auch deutlich unter die Atropinabszisse absinkt.

Diese eigenartige Erscheinung kann nur dadurch ihre Erklärung finden, daß die Tonuseinstellung nach Atropin, die durch gleich oder analog wirkende Gifte nicht mehr beeinflußt wird, durch ein neues, heterotropes Prinzip eine weitere Herabsetzung erfährt. Selbstverständlich entscheidet dieses einfache Experiment nicht ohne weiteres über die sympathikotrope Natur einer Substanz. Nach der Lähmung der autonomen Endigungen durch Atropin kann außer Sympathikus-

reizung auch noch Lähmung des Plexus oder der Muskulatur selbst den Tonus des Darmes weiter beeinflussen. Diese beiden Faktoren lassen sich aber leicht eliminieren, wenn wir uns einerseits am plexusfreien Präparat über den peripheren Angriffspunkt des in Frage stehenden Mittels vergewissern, andererseits in dem Verhalten zu Baryt und mechanischer Reizung keine Störung der Muskelerregbarkeit nachweisen. So zeigten Opium und seine Isochinolinalkaloide denselben Tonusabfall wie Adrenalin, zugleich aber auch eine starke Alteration der Muskulatur bis zur kompletten Lähmung. Wir müssen also in diesem Falle das weitere Absinken des Tonus auf eine Erregbarkeitsstörung der glatten Muskulatur zurückführen. Bei Adrenalin und Uzaron fehlt aber in den angewandten Konzentrationen jede wesentliche Beeinflussung der Muskulatur. So gewinnt unsere Annahme immer mehr an Gewißheit, daß der Wirkungseffekt des Uzarons ebenso wie der des Adrenalins als eine Reizwirkung auf die hemmenden Sympathikusendorgane aufzufassen ist.

Was die Methodik dieses einfachen Versuches betrifft, so empfehlen wir, in allen Fällen Kaninchendarm dazu zu verwenden. Wir zweifeln zwar nicht daran, daß sich auch Katzendarm dazu eignet, aber durch die Inkonstanz seiner Reaktion auf Atropin kann das Gelingen des Versuches gelegentlich gestört werden. In der Konzentration des Atropins empfiehlt es sich, nicht über 1 : 10000 hinauszugehen, weil höhere Dosen oft Störungen der Rhythmik bedingen.

Unsere Beweisführung kann zwar nicht den Anspruch machen, streng im physiologischen Sinne zu sein, obwohl einige unserer Voraussetzungen auch physiologisch begründet sind, wie die Unwirksamkeit des Vagusreizes am atropinisierten Darm (Jakobj (6)). Vielleicht ließe sie sich objektiver gestalten durch die Durchschneidung und sekundäre Degeneration der postganglionären Splanchnikusfasern nach Magnus (9) und Langley. Aber bei der Schwierigkeit dieser Operation und dem komplizierten Verlauf der Nervenbahnen ist der Erfolg nicht unbedingt vorauszusehen. Die Fortschritte in der Erkenntnis des vegetativen Nervensystems haben gezeigt, daß die Pharmakologie da neue Wege bahnen kann, wo die Physiologie versagt und daß auch eine rein pharmakologische Analyse feinere Differenzierungen ermöglicht, als es die physiologische Methodik vermag.

Im übrigen ergeben sich aber noch weitere Stützen für die Beweisführung in den vielen Wirkungsanalogien an anderen Organen, die wir in ihrem sympathikotropen Charakter bereits eingangs gewürdigt haben. Wir verzichten deshalb darauf, sie noch einmal aufzuzählen. Nur auf die Wirkung des Uzarons an den Koronar-

gefäßen möchte ich näher eingehen, in der Loening (3) einen Widerspruch zur Sympathikusreizung erblicken zu müssen glaubt. Wir haben gesehen, daß dem hemmenden Einfluß von Uzaron in allen Fällen eine Reizwirkung mit starker Tonussteigerung vorausgeht. Es wäre also durchaus denkbar, daß bei der Doppelwirkung des Uzarons auch an den Gefäßen vor der spezifischen Wirkung eine anfängliche Reizwirkung auf die motorischen Elemente zustande kommt. Die Koronargefäße (10) werden nun im Gegensatz zu den peripheren Gefäßen vasodilatorisch von sympathischen und vasokonstriktorisch von autonomen Fasern versorgt. Bei den peripheren Gefäßen summiert sich aber Muskel- und Sympathikusreizung zu dem gleichen Effekt, während bei den Koronargefäßen eine anfängliche Dissoziation der Wirkung zugunsten der Vasokonstriktion eintreten muß, so daß die Hemmung erst allmählich in die Erscheinung treten kann. Versuche, die ich über diese Frage angestellt habe, sind noch nicht abgeschlossen, geben aber dieser Annahme große Wahrscheinlichkeit.

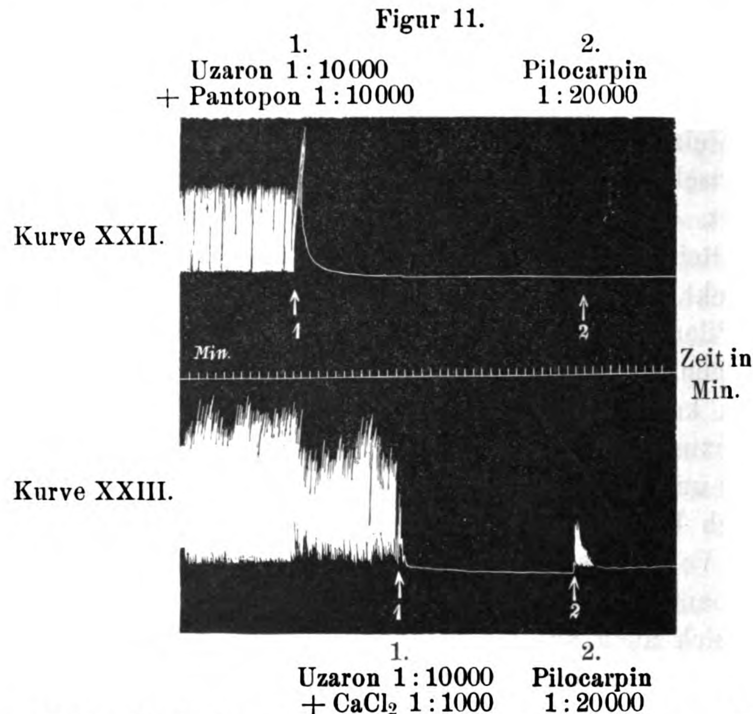
Im auffallenden Gegensatz zu der spezifischen Hemmung steht die starke Erregung im Beginn der Uzaronwirkung. Von ganz vereinzelten Ausnahmen am Katzendarm abgesehen, stellt sie eine so konstante Erscheinung dar, daß es nahe lag, sie mit der Grundwirkung des Uzarons in Zusammenhang zu bringen. Auch eine von Dr. Hennig und mir dargestellte reine, kristallisierte Substanz, die mit dem von Prof. Gürber gefundenen Uzarin identisch zu sein scheint, ließ denselben Wirkungsablauf von Erregung und Hemmung erkennen. Wir müssen also für beide Phänomene einen chemisch einheitlichen Körper verantwortlich machen, und das mehrt die Wahrscheinlichkeit, daß die anfängliche Erregung auch der Ausdruck einer Sympathikusreizung sein könnte. Die physiologischen wie pharmakologischen Unterlagen für diese Annahme wären in dubio gegeben. Obwohl die spezifische Hemmungsfunktion des Sympathikus durch die Arbeiten von Pflüger (11), Bayliss u. Starling (12) und Langley (13) heute über allen Zweifel feststeht, so fehlt es doch nicht an Beobachtern, die auf elektrische Reizung des Sympathikus auch Reizzustände des Darmes sahen (Ludwig und Kupffer (14), Bechterew und Mislawsky (15), Pal (16) u. a.). Auch nach Adrenalin konnten Salvioli (25), Bunch (26) und Magnus (1) Erregungen der Darmbewegungen beobachten. In unseren eigenen Versuchen mit Suprarenin (Höchst) und Arterenol ist es allerdings niemals gelungen, irgendwelche Reizzustände zu registrieren. Um die Diffusibilität des Adrenalins herabzusetzen und der des Uzarons zu nähern, haben wir auch die freie Base Hypernephrin verwandt, ohne jemals irgendeine

Erregung beobachten zu können. Wir sehen also die Voraussetzungen unserer Annahme keineswegs so zwingend, daß wir die anfängliche Reizwirkung des Uzarons auf eine Sympathikusreizung zurückführen müßten.

Nähere Aufklärung über die Natur der Erregung fanden wir erst in der Kombination mit anderen Giften. Wir sahen bereits, daß die Reizwirkung des Uzarons auch am atropinisierten Darm auftritt, aber derartig abgeschwächt wird, daß sie oft nur in einer Vergrößerung der rhythmischen Bewegungen ihren Ausdruck findet. Ohne Zweifel hat also Uzaron durch das Atropin einen Teil seiner erregenden Wirkung eingebüßt, und zwar den Teil, der, sei es als direkter oder reflektorischer Reiz, die autonome Bahn als Weg zum Erfolgsorgan benötigt. Die Verstärkung der Pendelbewegungen zeigt uns, daß sich die Reizwirkung des Uzarons auch auf den Auerbachschen Plexus erstreckt. Weiter konnten wir beobachten, daß selbst nach maximalem Pilocarpintetanus, auf den weitere Pilocarpindosen unwirksam blieben, die erregende Wirkung des Uzarons noch deutlich zum Ausdruck kommt (vgl. Kurve XIII). Dieselbe Tatsache ließ sich selbst am plexusfreien Präparat noch erkennen und Präparate, die auf Pilocarpin und Physostigmin nur schwach reagierten (Kurve XII), erfuhren durch Uzaron eine deutliche Tonussteigerung. Wir sehen also ähnliche Verhältnisse, wie sie Magnus (1) für die Baryterregung nachweisen konnte, so daß wir annehmen dürfen, daß die Reizwirkung des Uzarons sich auch auf die Muskulatur erstreckt.

Die anfängliche Erregung durch Uzaron dokumentiert sich also als eine allgemeine Reizwirkung auf die gesamten motorischen Elemente des Darmes, die sowohl die autonome Bahn und Auerbachschen Plexus als auch die Muskulatur betrifft. In diesem Verhalten liegen viele Analogien zu der erregenden Wirkung des Strophantins und der Digitalisstoffe, wie sie von Magnus (1) am überlebenden Darm beschrieben worden ist. Das gewinnt um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als das pharmakologische und chemische Verhalten des Uzarons dem der Digitalis außerordentlich nahe steht. Magnus (1) hat übrigens bei Strophantin nicht in allen Fällen Erregung gesehen, sondern auch »Lähmungszustände beobachtet, bei denen die Erregbarkeit der Präparate bisweilen lange fortbestand«. Auch wir haben dasselbe in einem Falle bestätigen können, und dabei eine auffallende Übereinstimmung in dem Wirkungsablauf des Strophantins und des Uzarons konstatiert. Wir möchten deshalb nicht ermangeln, darauf hinzuweisen, daß die Wirkungen beider Substanzen nahe verwandt zu sein scheinen, und daß sich vielleicht auch für Digitalis und Stro-

phantin derselbe sympathikotrope Wirkungscharakter am Darm wird eruieren lassen. Auch bei Saponinen, die durch ihre lokale Reizwirkung gekennzeichnet sind, konnte ich fast denselben Wirkungsablauf wie beim Uzaron konstatieren, der allerdings schließlich zur Lähmung der Muskulatur führte. Da die Glykoside der Digitalis und des Uzarons z. T. auch saponinartigen Charakter tragen, so erscheint



Kurve XXII: Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Erhebliche Abschwächung der Erregung und Verstärkung der Hemmung von Uzaron durch Pantopon. Pilocarpin unwirksam.

Knrve XXIII: Derselbe Effekt durch $CaCl_2$ 0,1%. Pilocarpin nur noch schwach wirksam.

es durchaus angängig, darin die letzte Ursache der Reizwirkung des Uzarons zu erblicken.

Unsere Auffassung von dem Reizphänomen wird noch durch die Beobachtung gestützt, daß sich die Erregung völlig unterdrücken läßt durch alle Mittel, die die Erregbarkeit der glatten Muskulatur herabsetzen. Wenn wir z. B. Uzaron mit Opium oder Pantopon kombiniert auf den Darm einwirken ließen, so trat, wie in Kurve XXII, nicht nur eine erhebliche Abschwächung der erregenden Phase ein, sondern auch eine starke Beschleunigung der Ruhigstellung. Der Reizeffekt des Uzarons kam überhaupt nicht mehr zustande, wenn wir gleich

die spezifisch muskellähmenden Isochinolinalkaloide des Opiums verwandten. Die gleiche Erscheinung ließ sich beobachten bei Kombinationen von Uzaron mit löslichen Kalksalzen. Kurve XXIII zeigt, wie nach 0,1 % Kalziumchlorid jede erregende Wirkung des Uzarons unterbleibt. Der Hemmungseffekt erfährt auch hier wieder eine auffallende Verstärkung, so daß uns Kombinationen von Uzaron mit Opium oder löslichen Kalksalzen für die praktische Anwendung sehr empfehlenswert erscheinen.

Es erschien uns von großem Interesse, zu untersuchen, wie weit die anfängliche Reizwirkung des Uzarons für eine therapeutische Anwendung von Bedeutung sein könnte. Für die Entscheidung dieser Frage schien uns die von Katsch und Borchers (5) angegebene Methode des experimentellen Bauchfensters in besonderer Weise geeignet, weil sie gestattet, den Darm in situ lange Zeit unter physiologischen Bedingungen zu beobachten. Was die Einzelheiten der Methodik betrifft, so verweisen wir auf die Originalpublikationen (5). Die Versuche am Kaninchenbauchfenster, die ich bis jetzt ausführen durfte, waren durchaus eindeutig in ihrem Ergebnis. Nach intravenöser Applikation von 0,01 g Uzaron war der erste in die Augen springende Effekt eine Anämisierung des gesamten Splanchnikusgebietes. Man sah eine zunehmende Aufhellung aller Eingeweide und die Kaliber der Gefäße deutlich kleiner werden. Die Wirkung wurde durch weitere Dosen noch erheblich verstärkt. Ihr folgte allmählich zunehmend eine progressive Abnahme der Frequenz und Intensität aller Bewegungen, sowohl der Pendelbewegungen wie der Peristaltik und der Pro- und Antiperistaltik im Coecum und proximalen Colon. So sahen wir die Frequenz der einzelnen Wellen sich auf die Hälfte, ja ein Fünftel der ursprünglichen Zahl reduzieren. Sie wurden zunehmend unregelmäßiger und unvollständiger, blieben oft in ihrem Verlaufe stecken, um bei steigernder Dosis schließlich ganz zu verschwinden. Die Sakularbewegung des proximalen Colons wurde zusehends träger und flacher, die sonst tiefen Einschnitte verstrichen vielfach, und die unaufhörlich wogende und fortschreitende Wellenbewegung kam allmählich zur Ruhe. Eine fast regelmäßige Beobachtung bildete eine Senkung der Magenkontur um 3—4 cm, was auf eine erhebliche Abnahme des Magentonus hinweist.

Von einer Steigerung der Motilität durch Uzaron war in keiner Phase etwas zu erkennen. Nur der Effekt der Hemmung trat progressiv zunehmend in die Erscheinung, selbst nach toxischen Dosen blieb der Darm in regungsloser Ruhe. Es könnte nahe liegen, das Ausbleiben jeder Erregung durch die starke Anämie des Darmes zu

erklären. Aber durch den Nachweis einer völligen Dissoziation der motorisch-hemmenden und gefäßverengernden Wirkung des Sympathikus von Jacobj (6) und Katsch (5), der nach Pituitrin Erregungszustände des Darmes trotz starker Vasokonstriktion nachweisen konnte, verliert diese Annahme alle Wahrscheinlichkeit. Es scheint vielmehr aus den Versuchen hervorzugehen, daß die erregende Wirkung des Uzarons am isolierten Darm, die sich als eine rein lokale Reizwirkung dokumentiert, am Darm in situ nicht zustande kommt. Dadurch verliert sie als Quelle unangenehmer Reaktionserscheinungen für die praktische Anwendung erheblich an Bedeutung.

An allen Abschnitten des Verdauungstraktus vom Magen bis zum Rektum, sowie an anderen glattmuskligen Organen ließ sich derselbe Wirkungscharakter des Uzarons konstatieren. Ebenso wie am Dünndarm zeigten Ring- und Längsmuskulatur des proximalen und distalen Kolons unter starkem Absinken des Tonus eine zunehmende Einschränkung der rhythmischen Bewegungen (vgl. Kurve XXV). Besonders prägnant kommt in Kurve XXIV die Beruhigung eines durch Pilocarpin erregten Längsstreifens der Ampulla recti einer Katze zum Ausdruck, die auf Ringerspülung in eine typische Regularisierung der Bewegungen übergeht, wie wir sie zuweilen auch am Dünndarm haben registrieren können. An Ring- und Längsmuskulatur des Magens trat die hemmende und tonusherabsetzende Wirkung des Uzarons besonders schön in die Erscheinung, wenn sie vorher durch Pilocarpin in den Zustand der Erregung versetzt war. Diese Beobachtung steht im Einklang zu der Tonussenkung des Magens am experimentellen Bauchfenster und zugleich zu den glänzenden klinischen Erfolgen bei Magenschmerzen und dem Pylorospasmus der Ulcuskranken. Hirz (17).

Die Untersuchungen an der Blase waren durch das Fehlen rhythmischer Bewegungen etwas erschwert. Es ließen sich aber lang hingezogene Tonusschwankungen registrieren, an denen der Einfluß von Giften gut zu erkennen war. So rief Pilocarpin eine Steigerung des Tonus hervor, die durch Uzaron nach anfänglicher Zunahme langsam zum Absinken gebracht wurde. Auch an der unerregten Blase führte es eine allmähliche Erschlaffung herbei.

Als besonders geeignetes Objekt zur Darstellung der Uzaronwirkung erwies sich der überlebende Uterus. Die Wirkung war oft derartig prägnant und nachhaltig, daß man eine spezifische Affinität des Uzarons zum Uterus anzunehmen geneigt sein konnte. Bei den Negervölkern Südafrikas steht die antidysmenorrhoische Wirkung des Uzarons in besonderem Ansehen, auch die seitherigen glänzen-

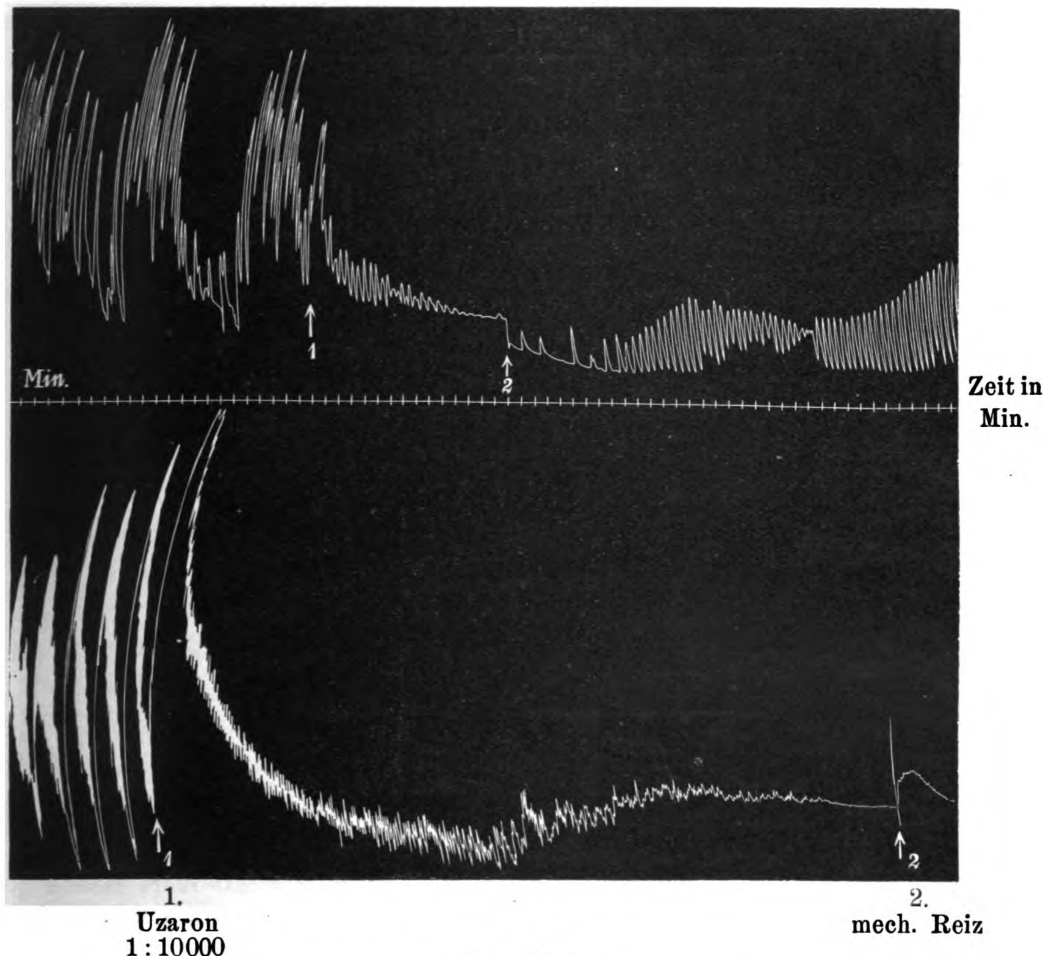
den klinischen Erfahrungen [Hirz (17) und Vogt (18)] sprechen dieser Annahme sehr das Wort. Figur 13 mag dazu dienen, den ekla-

Figur 12.

Kurve XXIV.

1. Uzaron 1 : 5000

2. Spülung



Kurve XXV.

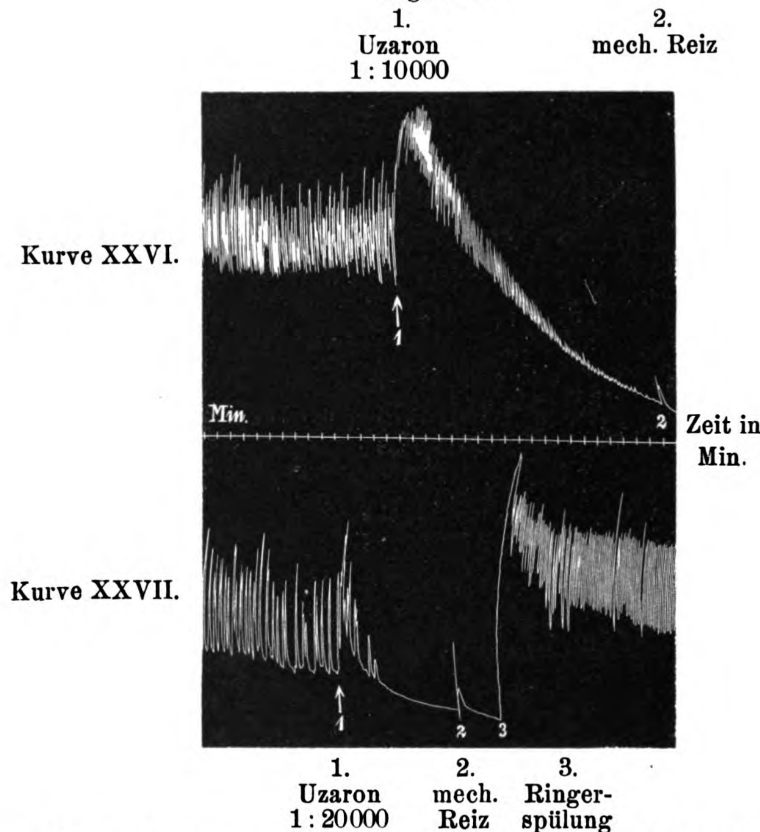
Kurve XXIV: Ein durch Pilocarpin 1 : 70000 erregter Längsstreifen der Ampulla recti einer Katze. Rasche Ruhigstellung durch Uzaron 1 : 5000. Noch typische Regularisierung der Bewegungen nach Ringerspülung.

Kurve XXV: Kaninchenkolon, Längsmuskelschreibung. Langsamer Tonusabfall und allmähliches Aufhören der Pendelbewegungen durch Uzaron 1 : 10000.

tanten Hemmungserfolg des Uzarons am Uterus zu illustrieren, der in Kurve XXVII durch Ringerspülung rasch rückgängig gemacht wird. Die Reversion der Wirkung pflegt allerdings nach höheren

Dosen und längerer Einwirkung nicht so prompt einzutreten, weil sie durch das langsame Diffusionsvermögen des Uzarons erheblich verzögert wird. So weist auch die Regularisation der Bewegungen nach der Spülung noch auf eine Nachwirkung des Uzarons hin, trotz der kurzen Zeit der Einwirkung.

Figur 13.



Kurve XXVI: Katzenuterushorn, an dem Uzaron 1 : 10000 allmähliche Ruhigstellung unter starkem Tonusabfall bewirkt.

Kurve XXVII: Katzenuterus, eine Hornhälfte. Uzaron 1 : 20000 führt rasche Bewegungshemmung herbei. Nach Ringerspülung rasche Rückkehr der Bewegungen.

Ich muß mir versagen, die interessante und z. T. recht komplizierte Wirkung des Uzarons auf den Uterus näher darzustellen. Herr Oberarzt Dr. Vogt aus der Dresdener Frauenklinik, mit dem ich den größten Teil der Untersuchungen am Uterus gemeinsam ausführen durfte, gedenkt an der Hand seiner klinischen Erfahrungen demnächst eingehend darüber zu berichten.

Ich möchte nur soweit darauf eingehen, als sie neue Momente ergibt für die Begründung der sympathikotropen Eigenschaften des

Uzarons. So erscheint es uns von Wichtigkeit, die Tatsache zu erwähnen, daß Uzaron am graviden und nicht graviden Uterus eine ganz verschiedenartige Wirkung entfaltet. Während am normalen Organ nach kurzer Tonussteigerung rasch alle Kennzeichen der Hemmung einsetzen, zeigt sich am graviden Organ ein Vorherrschen der Erregung. Dagegen tritt wieder eine völlige Umkehr der Reaktion ein, wenn wir Uzaron auf den durch Secale oder Pituglandol krampfhaft erregten, graviden Uterus einwirken lassen. Wir sehen dann wieder nach kurzer anfänglicher Tonussteigerung eine völlige Hemmung der Bewegungen unter allmählichem Abfall des Tonus.

Diese eigenartige paradoxe Erscheinung wurde in ähnlicher Weise bereits von Dale (10) und Kehrer (20) beim Adrenalin beobachtet. Wir müssen es unentschieden lassen, ob sich diese Wirkungseigentümlichkeit durch eine Umkehr der physiologischen Reaktion erklärt oder aus der Eigenart des graviden Uterus, auf erregende Einflüsse leichter und stärker mit Kontraktionen zu reagieren. Jedenfalls schlägt diese Beobachtung eine neue Brücke zum Verständnis der sympathikotropen Natur des Uzarons und seiner Wirkungsverwandtschaft zum Adrenalin.

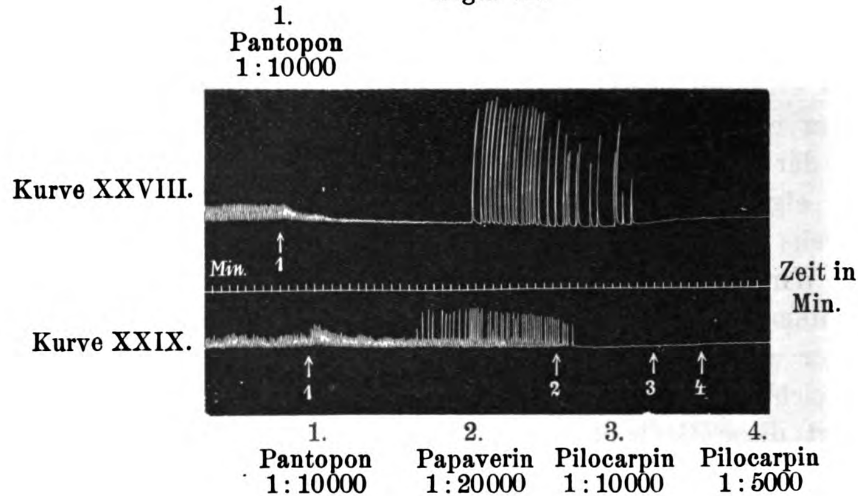
Nachdem uns der Weg der rein pharmakologischen Analyse die Einsicht in das Wirkungsprinzip des Uzarons ermöglicht hatte, lag es nahe, das Verfahren auch auf andere analog wirkende Arzneimittel anzuwenden. In einer kurzen Abhandlung der Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 40 haben wir bereits unsere Erfahrungen über die Wirkung des Opiums und seiner Komponenten niedergelegt. Wir dürfen uns deshalb darüber kürzer fassen und nur das ergänzend nachtragen, was uns dort die Kürze der Abfassung darzustellen nicht gestattete.

Der Weg zu diesen Untersuchungen war dadurch gegeben, daß die neueren Arbeiten von Pal (21), Popper (22) und Popper und Frankl (23) neues Licht in die lang umstrittene Frage der Opiumwirkung gebracht haben. Es gelang ihnen, nachzuweisen, daß sich der Wirkungskomplex des Opiums aus zwei entgegengesetzten Prinzipien zusammensetzt, der erregenden Wirkung der Morphin- oder Phenanthrengruppe und der beruhigenden, tonusherabsetzenden Wirkung der Isochinolinalkaloide.

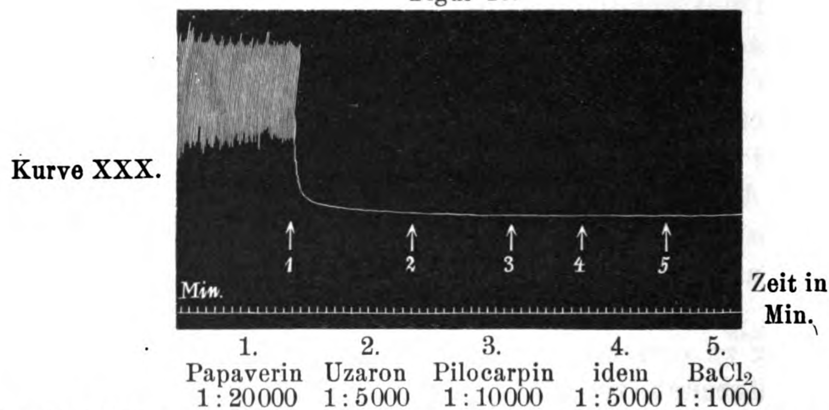
Die Einzelheiten dieser Beobachtungen am überlebenden Darm haben wir in zahlreichen Versuchen nachgeprüft und im wesentlichen durchaus bestätigen können. Die erregende Wirkung des Morphins, die von Magnus (24) in dem Auerbachschen Plexus lokalisiert wird, sahen wir sowohl an Ring- wie an Längsmuskulatur. Pantopon und

Opium hingegen führten zu einem raschen Absinken des Tonus und zu einer Verkleinerung und Verlangsamung der Pendelbewegungen, was besonders auffällig in die Erscheinung trat, wenn sich der Darm vorher in Erregung befand. An der Ringmuskulatur fanden wir hin-

Figur 14.



Figur 15.



Kurve XXVIII und XXIX: Katzendünndarm, Ringmuskelschreibung. Wirkung von Pantopon auf Ringmuskulatur. Interferenz von Erregung und Lähmung. Unwirksamkeit von Pilocarpin.

Kurve XXX: Kaninchendünndarm, Längsmuskelschreibung. Rasche Lähmung durch Papaverin. Starker Tonusabfall. Unwirksamkeit aller Nerv und Muskel erregender Gifte.

gegen nicht wie Popper (22) eine reine Erregung im Sinne der Morphinwirkung. Kurve 28 und 29 zeigen vielmehr entweder einen allmählichen Stillstand der Bewegungen mit plötzlich wiederkehrenden verstärkten Pendelbewegungen von stark verlangsamter Frequenz, oder es treten verlangsamte Bewegungen auf mit interferierender

Amplitüde, die auf einen Zusatz von Papaverin rasch erlöschen. Wir sehen also die eigenartige Erscheinung, daß dieselbe Mischung zweier Wirkungsprinzipien an der Längsmuskulatur nur Beruhigung, an der Ringmuskulatur dagegen einen intermittierenden Wechsel von Erregung und Beruhigung hervorruft. In unseren zahlreichen Versuchen haben wir den Eindruck gewonnen, als ob sich die Ringmuskulatur gegen lähmende Einflüsse überhaupt widerstandsfähiger verhält als die Längsmuskulatur. Wir sind deshalb geneigt, darin die Ursache des verschiedenartigen Verhaltens gegenüber dem Opium zu vermuten[1]).

Die Anwendung der reinen Isochinolinalkaloide des Opiums, des Narkotins oder Papaverins, führt, wie uns Kurve 30 veranschaulicht, fast momentan zu einem Verschwinden aller Bewegungen unter mehr oder weniger starkem Tonusabfall. Die Kurve zeigt auch zugleich, wie die Wirkung erregender Gifte auf den Darm nach der Papaverinlähmung völlig versagt. Papaverin erwies sich dabei im allgemeinen wirksamer als Narkotin. Die Versuche über die Lokalisation der Opiumwirkung haben wir in der zitierten Arbeit näher ausgeführt. Sie ergaben die Unwirksamkeit des Pilocarpins nach Opium und Pantopon bei Fortbestehen einer abgeschwächten Erregbarkeit für Baryt, aber das Fehlen jeder Reaktion auf Pilocarpin und Chlorbaryum an dem durch Papaverin gelähmten Darm. Auch am isolierten Froschherz führten die Isochinolinalkaloide einen momentanen Stillstand herbei und ein Erlöschen aller mechanischen Erregbarkeit. So konnten wir die Ursache der Opiumwirkung auf eine Lähmung bzw. Erregbarkeitsstörung teils der autonomen Nervenendigungen, im besonderen aber der glatten Muskulatur selbst zurückführen.

Neben der erfolgreichen Anwendung von Uzaron gegen Erregungszustände im vegetativen Nervensystem hat es eine wachsende Bedeutung gewonnen in der Behandlung der Amöbenruhr. Waldow und Gühne (25), Waldow (26), Gürber (2) sah zwar nichtpathogene Amöben unter dem Einfluß von Uzaron rasch absterben, es kann aber noch nicht als entschieden gelten, ob die Erfolge bei Dysenterie auf spezifisch ätiotropen Eigenschaften beruhen, oder ob die Ruhigstellung des Darmes und die herz- und gefäßtonisierende Wirkung des Uzarons dafür verantwortlich zu machen ist. Für die anderen gebräuchlichsten Dysenteriemittel ist eine spezifisch amöbentötende Wirkung experimentell auch noch nicht mit Sicherheit

1) Zusatz nach der Drucklegung: Diese Auffassung steht im Einklang mit neueren Untersuchungen von Popper (Pflüg. Arch. Bd. 153), die an Ring- und Längsmuskulatur des Darmes für die Morphingruppe zwar gleiche, aber für die Papaveringruppe verschiedene Wirkungsschwellen ergaben.

erwiesen, obwohl die klinische Erfahrung ebenso wie beim Uzaron sehr dafür spricht. Es erschien deshalb von Interesse zu untersuchen, ob sich vielleicht bei ihnen ein ähnlicher beruhigender Effekt auf die Darmmotilität nachweisen ließe wie beim Uzaron. Es zeigte sich aber, daß weder der Cortex simarubae, noch der Radix ipecacuanhae eine annähernd vergleichbare Wirkung zukommt. Simaruba zeigte im Gegenteil eine Erregung der Darmbewegungen unter Tonussteigerung, die durch Atropin restlos ausgelöscht wurde, und die am atropinisierten Darm nicht mehr zustande kam. Es wäre also die Wirkung von Simaruba am Darm einer schwachen Pilocarpinwirkung zu vergleichen. Ipecacuanha bewirkte einen leichten Tonusabfall, ohne daß die Pendelbewegungen auch nach größeren Dosen irgend eine Änderung in Größe und Frequenz erfuhren. Pilocarpin behielt dabei seine volle und unveränderte Wirksamkeit, so daß sich die Wirkung auch der des Atropins nicht vergleichen läßt. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß den gebräuchlichsten Dysenteriemitteln, Simaruba und Ipecacuanha, eine ähnliche, hemmende und ruhigstellende Wirkung auf den Darm, wie sie dem Uzaron zukommt, gänzlich abgeht, so daß Uzaron schon aus dem Grunde in der Behandlung der Dysenterie eine unbestreitbare Sonderstellung verdient.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Möglichkeit, am überlebenden Darm mit rein pharmakologischen Mitteln eine Analyse von Wirkungsprinzipien durchzuführen, durchaus gegeben ist. Trotz aller Bedenken gegen die Eindeutigkeit dieser Methode war der Versuch, auf diesem Wege weiter zu kommen, gerechtfertigt durch die Fortschritte in der Erkenntnis des vegetativen Nervensystemes, die uns zeigen, daß pharmakologische Agentien feinere Differenzierungen ermöglichen können, als es die physiologische Methodik vermag. Die Einführung des plexusfreien Präparates durch Magnus hat uns bei der Lokalisierung von Giftwirkungen am Darm außerordentlich gefördert; die Methode gestattet aber nicht, eine genauere Unterscheidung autonomer und sympathischer Angriffspunkte durchzuführen. Der Wunsch, diesen Mangel auszugleichen, führte uns zu einem neuen Verfahren, dem folgende Beobachtungen zugrunde liegen.

1. Die erregende Wirkung des Atropins am überlebenden Darme, wie sie Magnus beschrieben hat, kann nicht als Regel gelten. Sie fehlt völlig am Kaninchendarm und wird

nur in vereinzelten Fällen am Katzendarm beobachtet. Am Kaninchendarm kennzeichnet sich die Wirkung kleiner und mittlerer Atropindosen lediglich als eine Lähmung der autonomen Nervenendigungen.

2. Lähmung der autonomen und Reizung der sympathischen Nervenendigungen am Darm durch Gifte führen zwar zu einem gleichsinnigen Effekt, sind aber in ihrem funktionellen Verhalten prinzipiell voneinander verschieden. Zwischen der Bewegungshemmung durch Sympathikusreizung und autonomen Erregungsimpulsen besteht ein labiles Gleichgewicht, das sich leicht nach der einen oder anderen Seite verschieben läßt, so daß sich durch eine methodische Dosierung ein Wechselspiel von Bewegung und Hemmung erzeugen läßt. Dieses gesetzmäßige Gleichgewicht findet sich nicht bei Lähmung der autonomen Nervenendigungen gegenüber der erregenden Wirkung des Pilocarpins.

3. Sympathikusreizgifte erzeugen am atropinisierten überlebenden Kaninchendarm stets eine weitere Tonussenkung unter die vorhandene Atropinabszisse analog der Wirkung von Kokain und Adrenalin auf die Atropinmydriasis.

Die Vereinigung dieser Tatsachen ermöglicht uns unter Verwendung bekannter Hilfsmittel eine genaue Unterscheidung zwischen autonomer Lähmung und sympathischer Hemmung.

Die Untersuchungen über den Wirkungscharakter des Uzarons und anderer Arzneimittel haben zu folgenden Ergebnissen geführt.

1. Das Grundprinzip der Uzaronwirkung dokumentiert sich als eine allmähliche Hemmung aller Bewegungsvorgänge der glattmuskligen Organe, hervorgerufen durch eine Reizwirkung auf die hemmenden Sympathikusendorgane. Dieser Wirkungscharakter des Uzarons ließ sich an Ring- und Längsmuskulatur des gesamten Intestinaltraktus, an Blase und besonders prägnant am Uterus erweisen. Gegenüber der analogen Wirkung des Adrenalins zeigt Uzaron ein langsameres Eintreten und eine größere Nachhaltigkeit des Wirkungseffektes, so daß es geeignet erscheint, das chokartige Einsetzen und die große Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung zu vermeiden. Die günstige Beeinflussung von spastischen Kontraktionszuständen durch Uzaron gestattet uns, eine weitere Parallele zu ziehen zur Wirkung des Atropins, das trotz seiner unangenehmen Neben-

wirkungen das souveräne Mittel für vagotonische Zustände darstellt. Wir zweifeln nicht daran, daß Uzaron viele Indikationen des Atropins unter Vermeidung aller störenden Nebeneinflüsse erfüllen kann.

2. Im Anschluß an die Untersuchungen von Pal und seinen Schülern konnte die Wirkung des Opiums am Darm als eine Lähmung bzw. Erregbarkeitsstörung teils der autonomen Nervenendigungen, im besonderen aber der glatten Muskulatur selbst charakterisiert werden.

3. Ein Vergleich zwischen Uzaron und anderen Dysenteriemitteln ergab, daß sowohl der Simaruba als auch der Ipecacuanha eine ähnlich beruhigende Wirkung auf die Bewegungsvorgänge des Darmes völlig abgeht.

Literatur.

1. Magnus, Pflügers Archiv Bd. 102, 103 u. 108. — 2. Gürber, Münchn. med. Wochenschr. 1911, Bd. 40. — 3. Loening, a) 83. Vers. d. Naturforsch. u. Ärzte. Karlsruhe 1911; b) Diskussionsbem. im ärztl. Verein Marburg. Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 8; c) Zeitschr. f. Biologie 1913 (im Druck). — 4. Frey, Ärztl. Verein Marburg. Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 8. — 5. Katsch und Borchers, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 12, 1913. — 6. Jacobj. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 29. — 7. Neukirch, Pflüg. Arch. Bd. 147. — 8. Keuchel, Das Atropin und die Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868. — 9. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. 122. — 10. Maaß, Pflüg. Archiv 1889, Bd. 74. — 11. Pflüger, Arch. f. path. Anat. 1856, Bd. 10. — 12. Bayliss und Starling, Journ. of physiol. 1899, Vol. 24. — 13. Langley, Journ. of physiol. 1901/02, Vol. 27. — 14. Ludwig und Kupffer, Zeitschr. f. rat. Med. II, 1858. — 15. Bechterew und Mislawsky, Du Bois Reymonds Archiv 1889, Suppl. — 16. Pal, Arch. f. Verdauungskrankheit, V, 1899. — 17. Hirz, Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40. — 18. Vogt, Persönl. Mitteilung. Publikat. folgt. — 19. Dale, Journ. of phys. 1906, Bd. 34. — 20. Kehrer, Arch. f. Gynäkol. Bd. 81. — 21. Pal, Wien. med. Presse 1900, Nr. 45 und Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 9. — 22. Popper, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7. — 23. Popper u. Frankl, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 28. — 24. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. 115. — 25. Waldow und Gühne, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1912, Heft 6. — 26. Waldow, ebenda 1913, Bd. 17.

XVIII.

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Prof. Dr. Umber.)

Über das Verhalten intravenös einverleibten Glykokolls bei gesunden und kranken Menschen (mit besonderer Berücksichtigung der Gicht und Lebercirrhose).

Von

Dr. **M. Bürger** und Dr. **F. Schweriner.**

Seit der Mitteilung Ignatowskis[1]) über Glykokollbefunde im Harn der Gichtiker ist über diesen Gegenstand eine lebhafte Diskussion entstanden. Unser Laboratorium hat diese Frage seit den aus ihm hervorgegangenen eingehenden Studien Hirschsteins[2]) aus den Jahren 1906 bis 1908 beständig im Auge behalten und Umber[3]) steht bisher auf dem Standpunkte, daß der Normale unter normalen Ernährungsverhältnissen kein präformiertes Glykokoll ausscheidet, daß aber durch Verabreichung von Harnsäure oder Thymus auch beim Normalen Glykokollausscheidung im Harn provoziert werden kann, und daß ferner ein bestimmtes gegensätzliches Verhalten der Harnsäure- und Glykokollausscheidung für Gicht pathognomonisch werden kann. Die von ihm betonte Vorstellung, daß unter Umständen die intermediär vom Gichtischen retinierte Harnsäure Glykokollquelle werden kann, schien Umber durch den Nachweis Hirschsteins, daß Glykokoll lediglich durch Alkaliwirkung unter bestimmten Kautelen sogar im Reagenzglas aus Harnsäure entstehen kann, um

1) Ignatowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 42, 1904.

2) L. Hirschstein, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 19; derselbe, Zeitschr. f. exper. Pathol. und Ther. 1907, Bd. 4, S. 118; derselbe, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. 1908, Bd. 59, S. 401; derselbe, Biol. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 52. Unna Diss. 1907.

3) Umber, Lehrb. d. Ernährungs- und Stoffwechselkrankh. 1909.

so wahrscheinlicher. Die Differenzen zwischen den Befunden derjenigen, die im normalen Harn sehr wenig oder kein Glykokoll fanden (Abderhalden und Schittenhelm; Hirschstein; Wohlgemuth; Bergell und Blumenthal; Mohr; Unna) und derjenigen, die aus jedem Harn reichlich Glykokoll isolieren konnten (Embden und Reese; Plaut und Reese; Lipstein; Samueli; Embden und Marx), erklären sich zum Teil aus der Anwendung verschiedener Methodik. Zwar arbeiteten die Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, alle nach dem von Fischer und Bergell ausgearbeiteten Verfahren, doch wichen einige in einzelnen — wie sich später herausstellte nicht unwesentlichen — Punkten von der ursprünglichen Methode ab. Bei der Diskussion der gefundenen Werte wurde nicht immer genügend darauf geachtet, ob das gefundene Glykokoll sicher präformiert im Harn vorhanden war oder möglicherweise aus gepaarten und anderen Verbindungen (Hippursäure, Oxyproteinsäure) abgespalten wurde. Wir haben im folgenden unter Berücksichtigung aller methodischen Einwände abermals die Frage geprüft, inwieweit zwischen Gesunden und Kranken Unterschiede in der Ausscheidung von präformiertem Glykokoll bestehen und weiterhin, ob sich Differenzen im Verhalten endovenös einverleibten Glykokolles nachweisen ließen.

Im Einzelnen verfuhren wir folgendermaßen: Frischer Harn — gewöhnlich 500 ccm — wurde durch vierstündiges Durchstreichenlassen von Luft, die vorher durch Schwefelsäure gegangen war, von Ammoniak befreit und mit Bleiazetat ausgefällt. Nach Entfernung des überschüssigen Bleiazetates wird mit Salzsäure angesäuert und mit 200 g Äther die Hippursäure ausgeschüttelt, der Äther entfernt. Nunmehr wurden 20 ccm konz. 10 %iger ätherischer Naphthalinsulfochloridlösung zugegeben und bei schwach alkalischer Reaktion auf der Maschine 9 Stunden lang kräftig geschüttelt. Zur dauernden Aufrechterhaltung der alkalischen Reaktion wurde nie mehr als 1,0 g NaOH pro 1000 ccm Harn gebraucht. Alle 3 Stunden wurden noch je 10 ccm der β-Naphthalinsulfochloridlösung zugesetzt. Nach Beendigung der Schüttelung wird der Äther im Scheidetrichter sorgfältig entfernt, die wässerige Flüssigkeit filtriert, mit Salzsäure stark angesäuert und ein ausfallender Niederschlag in Äther aufgenommen, der Äther bei einer Temperatur unter 45° verdampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrfach umkristallisiert. Der kristallinische Rückstand wird in überschüssigem Ammoniak gelöst, das Ammoniak vorsichtig verdunstet und einige ccm Bariumchloridlösung zugegeben. Das ausfallende Produkt ist das Bariumsalz des β-Naphthalinsulfoglykokolls. Es zeigte einen Bariumgehalt von 21%. Die durch Ansäuern eliminierte Säure zeigte den Schmelzpunkt des freigewordenen Naphthalinsulfoglykokolls 155—157°.

Beim Gesunden konnten unter normalen Ernährungsverhältnissen im Tagesharn mit dieser Methode präformiertes Glykokoll nicht nachweisen.

Daß unter besonders gewählten Bedingungen auch beim Normalen freies Glykokoll gefunden wird, konnten wir an einem zu diesem Zweck angestellten Versuch nachweisen. Wir ernährten ein vollkommen gesundes 16jähriges Mädchen mehrere Tage hindurch mit großen Eiweiß- bzw. »Fleischmengen« und gaben nach Abschluß einer solchen Fleischmastperiode an einem Tage eine große Menge Flüssigkeit zu trinken. An einem solchen Tage fanden wir 330 Milligramm Bariumsalz des Naphthalinsulfoglykokolles (siehe Tabelle 1). (Es sei daran erinnert, daß Hirschstein seinerzeit in unserem Laboratorium bereits den Nachweis geführt hat, daß beim normalen Menschen nach Verabfolgung von Harnsäure oder Thymus Glykokoll im Harn erscheint.)

Tabelle 1.

Nahrung	Kalorien	Harnmenge	Reaktion	Spez. Gewicht	Ges. N.	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen
2000 g Vollmilch 200 g Schwarzbrot 50 g Butter 4 Eier 400 g Fleisch 500 g Obst	3050	2230	s.	1016	20,21	0	0,086
1000 g Vollmilch 100 g Schwarzbrot 50 g Butter 4 Eier 500 g Obst 100 g Fleisch 6000 g Fachinger	1728	5540	s.	1005	13,6	0,33	0,154

In einem zweiten Falle von abgeheiltem Gelenkrheumatismus bei einem 24jährigen jungen Mann gelang es, unter ähnlich angestellten Versuchsbedingungen nach einer reichlichen Flüssigkeitszufuhr eine Ausschwemmung ganz geringer nicht wägbarer Mengen von Glykokoll zu erzielen (siehe Tabelle 2).

Im übrigen aber konnten wir bei Gesunden freies Glykokoll nicht nachweisen. Sämtliche Patienten wurden — soweit nicht anderes in den Protokollen bemerkt ist — einige Tage vor Beginn der Untersuchung purinfrei eingestellt und erhielten eine ihrem Körpergewicht entsprechende kalorienreiche Nahrung aus Milch, Eiern, Brot, Butter und Obst.

Tabelle 2.

	Nahrung	Harn-menge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gewicht	Ges. N.	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen
1.	1700 g Vollmilch 12 Eier 100 g Butter 500 g Schwarzbrot 500 g Obst	900	s.	81,0	1014	10,6	0	0,470
2	dasselbe	1000	s.	79,0	1023	9,8	0	0,225
3.	dasselbe	1050	s.	80,9	1026	11,9	0	0,122
4.	dasselbe + 520 g Fleisch	1600	s.	120,0	1022	18,8	0	0,026
5.	dasselbe + 600 g Fleisch	2500	s.	57,5	1021	22,3	0	0,080
6.	dasselbe + 600 g Fleisch	1600	s.	67,9	1024	17,9	Spur, nicht wägbar	0,068
7.	dasselbe + 600 g Fleisch	1790	s.	—	1024	28,6	Spur, nicht wägbar	0,043
8.	400 g Schwarzbrot 6 Eier 100 g Butter 600 ccm Kaffee 500 ccm Fachinger	1000	s.	81,0	1027	13,9	0	0,0360
9.	dasselbe + 4000 ccm Fachinger	3950	s.	63,2	1005	18,0	Spuren	0,084

Abderhalden und Schittenhelm[1]) fanden bei Anwendung des Naphthalinsulfochloridverfahrens auch in normalen Harnen Naphthalinsulfoglycin, sie betonten allerdings, daß dieser Befund ein keineswegs regelmäßiger war. Wenn es diesen Autoren gelang, aus 10 Litern Harn nur eine kleine Menge Glykokoll zu isolieren (0,212 N. sulfoglycin), so wird man aus einem normalen Tagesharn — wenn Abspaltungen sicher vermieden werden — in der Regel so gut wie nichts gewinnen können; denn man muß von vornherein im Auge behalten, daß eine quantitative Methode mit dem Fischer-Bergellschen Verfahren uns nicht gegeben wurde. Wir fanden aber bei Anwendung stets gleicher Versuchsbedingungen und Harnmengen, die eine Tagesmenge nicht überschreiten, bei Gesunden und Kranken deutlich meßbare Unter-

1) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 47, 1906.

schiede. In Bestätigung früherer Arbeiten Ignatowskis, Hirschsteins[1]) u. a. zeigte sich, daß die Fälle mit den höchsten Ausschlägen Gichtiker, Leukämiker und Cirrhotiker betrafen. Es war naheliegend zu fragen, ob solche Kranke sich gegenüber verfüttertem Glykokoll anders verhalten als Gesunde. Für die Gicht sind solche Untersuchungen von Brugsch und Schittenhelm[2]) und von Wohlgemuth[3]) angestellt worden. Erstere fanden bei ihrem Gichtkranken Tiegel nach Verfütterung von 40 g Glykokoll im Harn von 3 Tagen 2,5 g β-Naphthalinsulfoglycin, nach Verfütterung der gleichen Menge an den Gichtiker Schultze im Harn von 3 Tagen 1,5 g β-Naphthalinsulfoglycin, nach Verfütterung von 20 g an einen gesunden Mann in 48 Stunden 0,8 g β-Naphthalinsulfoglycin. Wohlgemuth fand nach Verfütterung von 45 g dieser Substanz an einen Gichtiker, 0,5 g reines Glykokoll im Harn wieder. Während Wohlgemuth glaubt, daß sich der Gichtiker gegenüber dem Glykokoll anders verhalte als der Gesunde, sagen Brugsch und Schittenhelm: »Was zunächst das Glykokoll angeht, so verhält sich der Gichtkranke in jeder Beziehung genau wie der Gesunde.«

Uns erscheinen diese Versuche aus zwei Gründen nicht absolut beweisend. Erstens wissen wir über die Resorptionsverhältnisse so großer Mengen reiner Aminosäuren wenig oder nichts und ein unterschiedliches Verhalten gegenüber diesem Körper könnte durch verschiedene Resorptionsverhältnisse bedingt sein. Auf diese Möglichkeit ist bereits von Damask[4]) hingewiesen worden. Er konnte zeigen, daß die gleichzeitig mit den verfütterten Aminosäuren zugeführte Flüssigkeitsmenge bei solchen Untersuchungen eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Ein weiterer Grund ist der, daß wir bei solcher Verfütterung bestenfalls Aufschluß erhalten über das durch die Pfortader der Leber zugeführte Glykokoll, nicht aber über das im Zellstoffwechsel gebildete, das ohne Passage der Leber direkt in die Nieren gelangen kann. Es ist u. a. durch Eingabe von Halogenbenzol beim Hunde gelungen, Cystin intermediär »abzufangen« und im Harn nachzuweisen und dadurch zu zeigen, daß Aminosäuren im Zellstoffwechsel gebildet werden können. Normales Verhalten gegenüber enteral zugeführtem Glykokoll schließt also nicht aus, daß die Quote des parenteral ge-

1) Hirschstein, Zeitschr. f. exper. Pathol. und Ther. Bd. 4, 1907.

2) Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Pathol. und Ther. Bd. 4, 1907.

3) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. Bd. 1, 1906.

4) Damask, Zeitschr. f. klin. Med. 77.

bildeten Glykokolls erhöht ist. Es könnten sich sehr wohl Unterschiede in den Ausscheidungsverhältnissen aus solchen Ursachen erklären.

Wenn man der Leber die entscheidende Rolle für den Abbau der Aminosäuren zuerkennt, so muß man sich darüber klar sein, daß nach Injektion der Aminosäuren in die Armvene das Material der Leber nur teilweise und z. T. auf »falschem Wege« zugeführt wird, etwa ähnlich wie nach Anlegung einer Eckschen Fistel, und Salaskin[1]) hat es zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht, daß nach Anlegung einer Eckschen Fistel — also unter Vermeidung der primären Leberpassage — Mengen von Glykokoll, die sonst indifferent sind, tötliche Wirkung haben. A priori ist es nicht unwahrscheinlich, daß die »Toleranzgrenze« für Aminosäuren, die z. T. auf Wegen der Art. hepatica zugeführt werden, erheblich niedriger liegt als für die, die auf dem natürlichen Wege durch die Vena port. dem Organ zufließen. Für eine Aminosäure, nämlich für das Cystin, ist dies Verhalten von Blum[2]) im Hofmeisterschen Laboratorium exakt nachgewiesen worden. Dieser Autor fand nach Injektion von 1,4 g Cystin in die Ohrvene nach 2 Stunden za. 50 % des Cystins im Urin wieder, während nach Injektion der gleichen Menge in die Mesenterialvene sich nur eine geringe Vermehrung des abspaltbaren Schwefels zeigte.

Für das Glykokoll speziell liegen derartige den Injektionsort berücksichtigende und vergleichende Beobachtungen nicht vor. Stolte[3]) hat im Hofmeisterschen Laboratorium gezeigt, daß Kaninchen recht erhebliche Mengen von Glykokoll, das in die Ohrvene injiziert wird, verbrennen können. Er arbeitete mit der Pfaundlerschen Phosphorwolframsäurefällung. Er fand nach Injektion von 5 g Glykokoll eine Vermehrung des Aminosäure-N. und glaubt, daß das 3 kg schwere Tier etwa 4 g Glykokoll glatt verbrannt hat. E. Abderhalden und P. Bergell[4]) fanden mit ihrer Methode an einem Kaninchen, dem sie 3 g Glykokoll subkutan injizierten, daß »subkutan injiziertes Glykokoll im Kaninchenorganismus fast völlig verbrannt wird«. Rahel Hirsch[5]) konnte bei einem Phlorizinhungerhund injiziertes Glykokoll im Harn nicht wiederfinden. Ebenso wenig gelang es

1) Salaskin, Zeitschr. f. phys. Chem. XXV. 449.
2) Blum, Hofmeisters Beiträge, Bd. V.
3) Stolte, ebenda.
4) Abderhalden und Bergell, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 39, 1903.
5) Rahel Hirsch, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 2.

Ignatowski[1]) nach subkutaner Injektion von 4 und 6 g Glykokoll bei einer Pat. mit Ulcus ventriculi Glykokoll im Harn nachzuweisen. Salaskin und Kowalewsky[2]) fanden nach intravenöser Injektion von 17,6 g Glykokoll bei einem 17,25 kg schweren Hunde in $1^1/_2$ Stunde post inj. 4,023 g β-Naphthalinsulfoglycin im Harn. Wahrscheinlich wäre bei längerer Dauer des Versuches noch mehr gefunden worden.

Eigene Versuche.

Wir injizierten zunächst einigen Patienten, die spontan kein Glykokoll ausschieden, 1 bis 2 g in 10 bis 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelösten und »neutralisierten« Glykokolls in eine Armvene.

Wenn auch das Glykokoll als intramolekulares Salz neutral ist, so zeigt es doch in alkalischen Medien saure Eigenschaften (wovon man sich leicht durch »Titration« des Glykokolls gegen Phenolphthalein mit Natronlauge überzeugen kann), außerdem wurde von Siegfried[3]) gezeigt, daß Glykokoll bei Gegenwart von CO_2 sauer reagiert (Bildung der Carbaminoessigsäure).

Die Sterilisierung wurde zur Vermeidung einer Hydrolyse des Glykokolls beim Kochen auf folgende Weise erreicht: Eine abgewogene Menge des zu injizierenden Glykokolls wird mit reinem Äther sulf. übergossen und bleibt so eine Zeitlang stehen. Der Äther wird im Vakuum verdampft. Das Glykokoll wird in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst, ein gemessener Teil der Lösung wird mit steriler Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert bzw. schwach alkalisch gemacht und eine entsprechende Menge Lauge dem Rest der Lösung zugefügt. Die intravenösen Injektionen dieser Lösung wurden stets ohne Störung vertragen. Nie, mit Ausnahme eines einzigen später zu erörternden Falles wurden Fieber oder Albuminurie beobachtet. Es seien zunächst einige Fälle erwähnt, die für unsere Verhältnisse als Normalfälle gelten können.

Fall 1: Sch., 23jähriger kräftiger Mann. Klinische Diagnose: Colospasmus.

Innere Organe ohne besonderen pathol. Befund. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

---

1) Ignatowski, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 42.
2) Salaskin und Kowalewski, Zeitschr. f. phys. Chemie 42.
3) Siegfried, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 44.

Tabelle 3 (Fall 1).

	Urinmenge	Spez. Gewicht	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s-Verbindungen	Bemerkungen
1.	940	1014	0	0,322	
2.	1090	1013	0	0,085	
3.	1590	1016	0	0,089	1 Uhr mittags 1,0 g Glykokoll intravenös
4.	900	1021	0	0,059	

A. Polyarthritis chronica.

Fall 2: Patient G., 60 J. alt. Klinische Diagnose: Polyarthritis chronica.

Der Kranke leidet schon jahrelang an Schmerzen in den verschiedensten Gelenken. Bei seiner Aufnahme besteht geringes Fieber, sowie schmerzhafte Schwellung der Gelenke des r. Mittel- und Zeigefingers, sowie des r. Fußgelenkes. Innere Organe ohne pathol. Befund. Harn frei von Eiweiß.

Tabelle 4 (Fall 2).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.[1]	Spez. Gewicht	Ges. N.[2]	Harnsäure[3]	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	1650	s.	69,3	1011	13,9	—	0	0	
2.	1120	s.	62,7	1013	12,4	—	0	0	
3.	1300	s.	67,6	1012	12,3	—	0	0,036	2,0 Glykokoll intravenös
4.	1100	s.	64,9	1013	12,8	—	0	0,048	
5.	1100	s.	73,7	1018	13,4	—	0	0,0225	
6.	1500	s.	69,0	1012	13,2	0,141	0	0	
7.	1250	s.	63,7	1016	9,0	0,185	0	0	
8.	1500	s.	64,5	1010	12,7	0,258	0	0	
9.	1100	s.	57,2	1013	11,6	0,289	0	0	0,5 Harnsäure intravenös
10.	900	s.	68,4	1020	12,3	0,655	0	0	
11.	800	s.	63,2	1025	11,6	0,144	0	0	

Fall 3: Patient K. Alter: 47 Jahre. Klinische Diagnose: polyarthrytis chronica.

Schon jahrelang Gelenkbeschwerden. Bei der Aufnahme starke Schwellung und Schmerzhaftigkeit des r. Hand-, Knie- und Fußgelenkes.

1) Bestimmungen der Gesamtazidität nach Moritz.

2) Bestimmung des Gesamtstickstoffes nach Kjeldahl.

3) Bestimmung der Harnsäure nach Ludwig-Salkowski: Die angeführten Zahlen stellen das Mittel aus zwei Bestimmungen dar.

Das l. Ellenbogen- und Kniegelenk gleichfalls befallen. Leichtes Fieber Innere Organe ohne pathol. Befund. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

Tabelle 5 (Fall 3).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gewicht	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	1600	s.	49 6	1010	13,5	0,419	0	0,080	
2.	1100	s.	47,3	1014	12,8	0,364	0	0,084	1,0 Glykokoll intravenös
3.	1600	s.	51,2	1015	16,4	0,358	0	0,044	
4.	900	s.	24,3	1010	7,4	0,144	0	0,042	
5.	600	s.	32,4	1015	6,2	0,107	0	0,027	
6.	1400	s.	32.2	1010	9,4	0,104	0	0,033	
7.	1800	s.	45,0	1010	12,2	0,435	0	0,041	0,5 Harnsäure intravenös
8.	1700	s.	39,1	1010	10,2	0,316	0	0,054	
9.	1200	s.	34,8	1012	5,8	0,256	0	0	

Fall 4: Patient N. Alter: 58 Jahre. Klinische Diagnose: Polyarthritis chronica.

Seit Jahren Gelenkbeschwerden. Bei der Aufnahme leichte Temperatursteigerung. Schmerzhafte Schwellung des r. Fußgelenkes sowie beider Knie- und Ellenbogengelenke. Innere Organe ohne besonderen Befund. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

Tabelle 6 (Fall 4).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gewicht	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	2200	s.	33.0	1009	10,9	0,279	0	0	
2.	1520	s.	22,8	1008	8,0	0,203	0	0	
3.	2150	s.	62,3	1008	8,6	0,198	0	0	
4.	1400	s.	39,2	1007	7,0	0,222	0	0	
5.	1900	s.	36,1	1007	8,4	0,648	0	0	0,5 Harnsäure intravenös
6.	1750	s.	28,0	1007	9,5	0,462	0	0	
7.	1900	s.	26,6	1005	7,9	0.453	0	0	
8.	2300	s.	25,3	1003	7,5	0,250	0	0	2,0 Glykokoll intravenös
9.	2250	s.	18,0	1005	7,9	0,337	0	0	
10.	2100	s.	31,5	1007	6,0	0,283	0	0	
11.	1050	s.	52,5	1011	6,4	—	0	0	
12.	890	s.	53,4	1019	6,9	—	0,359	Spuren	3,0 Glykokoll intravenös
13.	900	s.	54,9	1016	6,3	—	0	0	
14.	900	s.	39,6	1014	6,3	—	0	0	

Diese vier Fälle, alle nichtgichtische, lebergesunde Menschen, verbrennen 1—2 g intravenös applizierten Glykokolls restlos, oder wenigstens soweit, daß sich mit der angewandten Methodik nichts von diesem Körper im Harn nachweisen läßt. Im Fall 4 wurde die Injektion wiederholt und zwar wurden 3 g Glykokoll in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf einmal injiziert; an diesem Tage ließen sich 0,08 g Glykokoll wiederfinden. Zugleich war der Tag der einzige von 14 Untersuchungstagen, an dem nach dem Ansäuern des Äthers eine starke wolkige Trübung auftrat. Es hat also dieser stoffwechselgesunde Mensch nach intravenöser Zuführung von 3 g Glykokoll deutliche Mengen im Harn ausgeschieden, während nach Injektion von 2 g bei ihm wie auch bei den vorher aufgeführten Fällen kein Glykokoll im Harne nachweisbar war. Ob, wie es nach unseren Fällen scheint, die Toleranzgrenze für intravenös einverleibtes Glykokoll beim gesunden Menschen allgemein zwischen 2 und 3 g liegt, konnten wir bisher nicht feststellen. Wir sind später über die Dosis von 2 g nicht mehr hinausgegangen, weil sich zeigte, daß man mit dieser vom Gesunden glatt verbrannten Menge bereits bei den in Frage kommenden pathologischen Fällen gut nachweisbare Ausschläge erhält.

Im übrigen zeigen die Protokolle über die angeführten Fälle keine Besonderheiten. Es sei hervorgehoben, daß im Falle 2, 3 und 4 0,5 Harnsäure intravenös injiziert wurden; die Injektionen hatten jedesmal eine beträchtliche Vermehrung der Harnsäure im Harn zur Folge; nie aber trat nach diesen Injektionen Glykokoll im Harn auf.[1]

B. Polyarthritis urica.

Fall 5: Patient R. Diagnose: Arthritis urica saturnina.

42jähriger Maler, der von Jugend auf ständig mit Bleifarben arbeitet. Vor acht Jahren schmerzhafte Anfälle von entzündlicher Schwellung der linken Großzehe, die stets mehrere Tage anhielten. Seitdem wiederholen sich alljährlich diese Anfälle und sind seit einem Jahr auch im rechten Großzehengelenk und in der rechten Hand aufgetreten. Krankenhausaufnahme wegen Bleikolik. Aus dem Status: Bleisaum am Zahnfleisch angedeutet, gegenwärtig keine Gelenkaffektion, Puls nicht gespannt, Blutdruck 127 : 75, im Blutausstrich basophile Granulation vieler Erythrocyten; Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Die Stoffwechseluntersuchung lehrt, daß die intravenös injizierte Harnsäure zu 70 % retiniert wird. Nach der intravenösen Glykokoll-

1) Über die differentialdiagnostische Bedeutung der intravenösen Harnsäureinjektionen siehe Umber und Retzlaff, Verh. d. deutschen Kongr. f. innere Med. 1910, 436. Die Methode hat sich im Laufe der letzten vier Jahre in zahlreichen einschlägigen Fällen — wie auch die hier mitgeteilten Protokolle lehren — bewährt.

injektion tritt eine erhebliche Steigerung der Naphthalinsulfaminosäuren auf, die als Bariumsalz des Naphthalinsulfoglykokolls identifiziert wurde (nicht aber als solche gewogen wurde).

Tabelle 7 (Fall 5).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gewicht	Ges. N.	Harnsäure	Naphthalin-s.-aminosäuren	Bemerkungen
1.	1280	s.	60,4	1016	12,8	0,213	—	
2.	940	s.	53,1	1020	12,2	0,222	—	
3.	1560	s.	60,8	1017	15,4	0,236	—	
4.	1700	s.	57,8	1015	21,0	0,384	—	0,5 Harnsäure intravenös
5.	1400	s.	54,6	1012	13,0	0,155	—	
6.	1600	s.	76,8	1013	10,5	0,357	0,076	
7.	1350	s.	63,4	1018	13,7	0,372	0,612	1,0 Glykokoll intravenös
8.	1400	s.	61,6	1020	15,4	0,372	0,049	

Fall 6: Patient F. Diagnose: Arthritis urica.

55jähriger kräftiger Arbeiter, war früher wegen eines akuten Gichtanfalles im rechten großen Zehengelenk in Krankenhausbehandlung, wird jetzt wegen Rötung, Schwellung und starker Schmerzhaftigkeit des rechten Kniegelenkes wieder aufgenommen. In einem Ohrtophus wird Mononatriumurat in schönen Kristallen nachgewiesen. Im Urin finden sich neben Spuren Albumen ganz vereinzelte granulierte Zylinder. Die funktionelle Prüfung ergibt, daß Jodkali in 60 Stunden ausgeschieden und Kochsalzzulage von 10 g zum Teil retiniert wird.

Von 0,5 g Harnsäure werden nur 20 % wieder ausgeschieden. Die Glykokollmenge steigt am Tage der Harnsäureinjektion von 23 mg auf 64 mg. Ebenso zeigt sich nach der intravenösen Einverleibung von Glykokoll ein deutliches Ansteigen der isolierten Glykokollmengen. Konzentrationsschwankungen des Harnes für diese Erscheinung verantwortlich zu machen, ist aus dem Grunde gezwungen, weil weder der Kochsalzgehalt noch der Stickstoffgehalt gegen die Vortage eine Änderung zeigt.

Tabelle 8 (Fall 6).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gew.	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	Restliche N.s.-Verbindungen	NaCl in %	Bemerkungen
1.	920	s.	25,3	1009	5,7	0,120	0.048	0,011	0,054	—	
2.	1200	s.	33,6	1010	7,2	0,178	0,129	0,029	0,183	—	
3.	1500	s.	36,0	1006	8,9	0,280	0,150	0,034	0,216	—	
4.	1620	s.	42,9	1009	9,7	0,240	0,101	0,023	0,084	0,63	
5.	1400	s.	32,9	1009	9,1	0,310	0,280	0,064	0,723	0,58	0,5 Harnsäure intravenös
6.	1300	s.	34,6	1009	8,0	0,209	0,160	0.036	0.432	0,55	
7.	1300	s.	33,8	1006	8,4	0,175	0,162	0,037	0,066	0,56	
8.	1100	s.	34,4	1010	7,5	0,118	0,243	0,055	0,042	0,59	1,0 Glykokoll intravenös
9.	1650	s.	36,2	1011	10,6	0,230	0,150	0,034	0,089	0,54	

Fall 7: Patient M. Diagnose: Arthritis urica.

62jähriger kräftiger Mann, der seit fünf Jahren an häufigen Anfällen von Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken großen Zehengelenkes leidet, hat ohne Erfolg eine Radiumkur durchgemacht und wird jetzt wegen eines Anfalles im linken Großzehengelenk und Schmerzhaftigkeit des linken Kniegelenkes ins Krankenhaus aufgenommen. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

Die injizierte Harnsäure wird völlig retiniert. Am Tage der Glykokollinjektion ist eine deutliche Vermehrung des Glykokolls von 24 mg auf 60 mg zu bemerken. Injektion wird ohne Störung vertragen.

Tabelle 9 (Fall 7).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gew.	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.-s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	2100	s.	66,1	1010	11,8	0,329	0,170	0,039	0,070	
2.	1300	s.	53,9	1018	11,9	0,321	0,133	0.030	0,064	
3.	1600	s.	46,4	1010	11,0	0,315	0,248	0,056	0,074	0,5 Harnsäure intravenös
4.	1800	s.	40,5	1012	13,6	0,364	0,180	0,041	0,082	
5.	1800	s.	54,0	1015	11,9	0,283	0,130	0,029	0,045	
6.	1600	s.	62,4	1012	14,0	0,394	0,264	0,060	0	1,0 Glykokoll intravenös
7.	2000	s.	48,0	1012	10,0	0,207	0,110	0,025	0,036	

Fall 8: Patient M. Diagnose: Arthritis urica.

Alter: 52 Jahre. Gewicht 77,5 kg. Vor einigen Jahren hat er den ersten schweren Anfall im Grundgelenk der rechten Großzehe gehabt. Zwei Tage vor seiner Aufnahme wieder einen Anfall im gleichen Gelenk, der mit sehr starken Schmerzen, Schwellung und Rötung des Großzehengelenkes einhergeht. Temperatursteigerung bis 38°. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

80% der injizierten Harnsäure werden retiniert. Die Glykokollausscheidung steigt nach Injektion von 19 mg auf 87 mg, nach der Harnsäureinjektion von 24 auf 45 mg.

Tabelle 10 (Fall 8).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Azidit.	Spez. Gew.	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	1850	s.	61,0	1010	15,2	0,208	0,074	0,017	0,0914	
2	1470	s.	64,6	1014	14,8	0,332	0,118	0,027	0	
3.	1600	s.	57,0	1018	12,0	0,252	0,069	0,013	0	
4.	1050	s.	66,1	1017	12,4	0,337	0,109	0,024	0,063	
5.	1100	s.	59,4	1010	13,7	0,408	0,198	0,045	0,049	0,5 Harnsäure intravenös
6.	1000	s.	45,0	1017	10,4	0,311	0,084	0,019	0	
7.	1800	s.	50,4	1008	10,4	0,202	0,364	0,037	0,087	2,0 Glykokoll intravenös
8.	1400	s.	43,4	1009	9,0	0,220	0,093	0,021	0,135	
9.	1450	s.	43,5	1011	11,2	0,345	0,096	0,022	0	

Fall 9: Der nun zu beschreibende Fall verhielt sich, obwohl schwerste Form der Gicht vorlag, unerwarteterweise vollkommen anders.

Es handelt sich um einen 51 Jahre alten Patienten, der nunmehr seit Jahren mit den schwersten Gichtanfällen in fast allen Finger- und Zehengelenken geplagt wurde. Bevor er das erste Mal unsere Abteilung aufsuchte, war er lange bettlägerig gewesen. Bei seiner ersten Aufnahme hatte er einen Anfall mit schwerem gichtischen Fieber. An allen Gelenken der rechten und linken Hand war es zu massenhaften Uratablagerungen gekommen. An mehreren Stellen war die Haut perforiert, es entleerte sich an diesen Stellen eine milchweise Flüssigkeit, die neben vereinzelten Leukozyten fast nur aus Mononatriumurat bestand. An einer Stelle war es in einem schwer befallenen Gelenk zur Konkrementbildung gekommen, der Patient zeigte uns von ihm selbst aus diesem Gelenk entfernte Harnsäurekonkremente von Hirsekorngröße. Der Patient kam wieder auf die Abteilung am 31. V. 1912.

Aus dem Status: Lungen gesund, Herzdämpfung nicht verbreitert, Töne dumpf, rein. Aktion leicht irregulär. Blutdruck 105/60 R. R.

Abdomen schlaff. Leber vergrößert. Unterer Rand 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, Milz nicht palpabel. Nieren: Gelegentlich Spuren Albumen im Harn, keine Zylinder.

Jodausscheidungszeit: 78 Stunden 10 g NaCl werden quantitativ retinirt. Wazserausscheidung verzögert.

Tophi an beiden Ohren und am linken Ellenbogen. Schmerzfrei blieben während der Anfälle die Gelenke, an denen eine Perforation der Tophi stattgefunden hatte. Es wurde diesem Patienten eine Injektion von

Tabelle 11 (Fall 9).

	Harnmenge	Reaktion	Ges. Acidit.	Spez. Gewicht	Ges. N.	Harnsäure	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	NaCl	Bemerkungen
31. V.	1350	s.	39,1	1009	7,9	0,174	0,204		—	
1. VI.	1400	s.	43,4	1010	10,1	0,163	0,345		—	
2. »	1150	s.	41,4	1010	9,7	0,209	0	0	—	3,0 Glykokoll intravenös
3. »	1050	s.	39,9	1013	8,7	0,183	0	0	—	
4. »	1100	s.	40,7	1011	9,8	0,202	0	0	—	
5. »	1200	s.	38,4	1013	7,0	0,164	0	0	7,7	
6. »	500	s.	39,5	1014	5,5	0,146	0	0	2,16	3,50 Glykokoll intravenös, Anfall
7. »	2700	s.	37,8	1010	12,7	0,627	0	0	3,16	»
8. »	1650	s.	42,9	1008	13,9	0,624	0	0	4,25	» + 10 g NaCl
9. »	1300	s.	33,8	1010	10,7	0,453	0,22	0,0426	4,11	»
10. »	1800	s.	39,6	1007	13,2	0,176	0,26	0,0502	7,37	»
11. »	1500	s.	40,5	1010	11,2	0,663	0,37	0,0702	4,51	»
12. »	1300	s.	45,5	1011	10,9	0,185	0,11	0,0211		»
13. »	1600	s.	48,0	1008	8,8	0,144	0,23	0,0449		5,0 Fonabisit intravenös
14. »	1800	s.	45,0	1008	11,9	0,186	0,17	0,0320		5,0 Fonabisit intravenös

3 g Glykokoll in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst vorgenommen; während an den Vortagen deutliche Mengen von Glykokoll im Harn nachgewiesen werden konnten, war an dem Tage der Injektion nichts von dieser Substanz zu finden. Auch an den der Injektion folgenden Tagen trat kein Glykokoll im Harn auf. Die Injektion war anstandslos ohne irgendwelche Beschwerden vertragen worden. Um dicsen Befund zu erhärten, wurde 5 Tage nach der ersten Injektion der Versuch wiederholt, nur insofern abgeändert, als 3,5 g in 120 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst injiziert wurden. Dre 120 ccm Kochsalzlösung liefen in etwa 30 Minuten durch eine feine Kanüle in die Vena sub. dextr. ein. Sofort nach Beendigung der Injektion fühlt Patient »Zucken und Frösteln« im ganzen Körper. Temperatur vor der Injektion 37°.

6./III. Injektion beendet	1h	Temp.	39,0°	Leukocyten
	2h	»	40,1°	
	4h	»	40,1°	
	8h	»	40,1°	10,900
	10h	»	39,3°	
7. III.	6h	»	38,5°	
	11h	»	37,5°	

Zugleich mit dem Anstieg der Temperatur Übelkeit und Erbrechen. Der Puls wird klein und weich und wenig beschleunigt. Ziehende Schmerzen im Kreuz und im linken Handgelenk, das deutlich gerötet ist, später schmerzt die ganze Muskulatur der oberen Extremitäten und der Brust. In der Nacht mehrere durchfällige Stühle von dünnbreiiger Konsistenz. Die Stühle sind durchsetzt von schwarzen Schleimflöckchen, Guajakproben stark positiv nach acht fleischfreien Tagen. Vorher angestellte Untersuchungen des Stuhles auf Blut (zur Kontrolle der fleischfreien Ernährung) fielen negativ aus. Der vorher eiweißfreie Harn enthält deutliche Mengen Albumen neben Leukocyten und granulierten Zylindern. Am Abend des Injektionstages zeigt sich ein skarlatiniformes Exanthem am ganzen Körper. Am folgenden Tage gehen die eben geschilderten Erscheinungen rasch zurück und es entwickelt sich das Bild eines typischen schweren Gichtanfalles, der alle früher befallen gewesenen und nunmehr seit einem Jahre anfallsfreien Gelenke betraf. Einzelne Ohrtophi und deren Umgebung sind entzündlich geschwollen und gerötet, es besteht eine leichte Konjunktivitis, die sich auch gelegentlich füherer schwerer Anfälle gezeigt haben soll.

Dieser Anfall wurde deshalb etwas ausführlicher mitgeteilt, weil uns zwischen dem Ausbruch der Gichtattacke und der Injektion der 3,5 g Glykokoll ein ursächlicher Zusammenhang zu bestehen scheint. Eine Erklärung dafür zu geben ist allerdings schwierig. Auffallend ist, daß die erste Injektion (3 g!) reaktionslos vertragen wurde, ohne jede Temperatursteigerung (es wurde stets zweistündlich gemessen) und ohne Unbehagen. Zunächst wurde an den anaphylaktischen Symptomenkomplex gedacht, mit dem manche Ähnlichkeit bestand (sehr plötzliches Auftreten des Anfalles, hohes Fieber, Exanthem, schwerste haemorrhagische Enteritis, Blutdrucksenkung). Dagegen sprach die kurze Zeit, die seit der 1. Injektion verflossen war und dann die Tatsache, daß im Tierversuch sich mit Glykokoll keine Anaphylaxie auslösen läßt (eigene Versuche an 4 Meerschweinchen, ältere von Abderhalden und Weichardt[1]). Es war schließlich am wahrscheinlichsten, daß durch die Injektion der 120 ccm Kochsalzlösung Störungen in dem beim ruhenden Gichtiker

1) Abderhalden und Weichardt, Zeitschr. f. phys. Chemie 62, (1909). Ältere Mitteilungen von Arthus, der auch nach Glykokollinjektion Anaphylaxie gesehen haben will, dürfen wohl als widerlegt gelten.

vielleicht äußerst labilen kolloidalen Gleichgewicht und dadurch eine Mobilisation von Harnsäure mit anschließendem Gichtanfall bewirkt wurde. Wenn der Mechanismus im einzelnen auch nicht aufgeklärt werden konnte, so schien es uns doch bemerkenswert, daß bei einem schweren, seit einem Jahre anfallsfreien Gichtiker experimentell ein Anfall ausgelöst wurde, bei dem die Harnsäure das primum movens jedenfalls nicht war. Es mag hier noch an die fällungsbegünstigende Wirkung des Glykokolls auf harnsaure Salze erinnert werden, die von Kionka und Frey[1] zuerst demonstriert wurde. Frey weist darauf hin, daß diese Eigenschaft des Glykokolls »auf die H-Jonen, die es abdissoziiert, zurückzuführen ist, d. h. durch seinen Säurecharakter bedingt ist. Nach dem Oswaldschen Gesetz nimmt die Dissoziation mit fortschreitender Verdünnung zu. Der Unterschied zwischen den von uns angeführten Injektionen war nun der: Die II. den Anfall auslösende Glykokollinjektion wurde in der 6-fachen Verdünnung ausgeführt gegenüber derjenigen, die keinen Einfluß ausübte. Denkbar wäre es also, daß im zweiten Fall der saure Charakter des Glykokolls durch seine Harnsäure fällende Fähigkeit sich geltend gemacht hätte.

Überblickt man die Ergebnisse der an den fünf Gichtikern angestellten Untersuchungen, so zeigt sich folgendes: In allen fünf Fällen ließ sich freies präformiertes Glykokoll im Harn nachweisen, in Tagesmengen, die die beim Gesunden gelegentlich vorkommenden Spuren weit überschreiten. In vier Fällen hatte die intravenöse Injektion von 1—2 g Glykokoll eine erhebliche Steigerung der Glykokollausfuhr zur Folge. Eine Vermehrung des Glykokolls trat auch nach endovenöser Injektion in Piperazin gelöster Harnsäure ein. Neu ist von diesen Resultaten die Mehrausscheidung von Glykokoll nach parenteraler Einverleibung dieses Körpers beim Gichtiker im Gegensatz zum Gesunden.

Die Deutung dieses Befundes muß vor allem das schon spontan vermehrte Vorkommen von präformiertem Glykokoll im Harn mancher Gichtiker berücksichtigen. Hierfür bestehen zwei Erklärungsmöglichkeiten: Die Leber des Gichtikers verbrennt das aus irgendwelchen Muttersubstanzen freigewordene Glykokoll schlechter als die des Gesunden. Diese Hypothese, von W. v. Leube zuerst ausgesprochen,

1) Kionka und Frey, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 2.

2) Man könnte daran denken, daß das Glykokoll intermediär aus dem Piperazin entsteht. Das ist nicht der Fall. Das Piperazin zirkuliert als kohlensaures und neutrales harnsaures Sals und wird rasch von den Nieren ausgeschieden. (Siehe W. A. Meisels, Ungar. Archiv f. Med. I. Band, 5/6 Heft, 1893.)

von Kionka und Frey weiter ausgebaut, wurde von Brugsch und Schittenhelm durch die oben zitierten Versuche erfolgreich bekämpft. Zweitens könnte aber auch bei vollkommen suffizienter Leber ein Übertritt von Glykokoll in den Harn dadurch zustande kommen, daß parenteral in größerer Menge als beim Gesunden Glykokoll frei und z. T. ohne vorher die Leber passiert zu haben, durch die Nieren ausgeschieden würde.

Die oben erwähnten Versuche von Salaskin und Kowalewski beweisen, daß endovenöse Zufuhr von relativ großen Mengen Glykokoll zum Übertritt von reichlichen Mengen präformierten Glykokolls in den Harn führt. Für den Gichtiker scheinen die Eigentümlichkeiten der Krankheit ein parenterales Freiwerden von Glykokoll zu begünstigen. Schon beim Gesunden führt der Abbau der Gewebsproteine zu den Aminosäuren. Beim Gichtiker kommen nun nach den Untersuchungen von Kaufmann und Mohr[1]) Zeiten mit beträchtlicher Gewebseinschmelzung sicher vor und dabei wird Glykokoll in vermehrter Menge verfügbar. Allerdings wird die Quote des hieraus entstehenden Glykokolls nur gering sein, zumal die besonders glykokollreichen Stützgewebe wohl schwerlich in der von Kionka und Frey[2]) vermuteten Weise abgebaut werden. (Auftreten von kristallinischem Glykokoll in einem gequetschten Kaninchenknorpel!) Anders scheinen doch die Dinge für die Harnsäure zu liegen! Die Wienerschen[3]) Versuche über die vermehrte Glykokollausfuhr nach Harnsäuregaben sind bisher nicht widerlegt und besonders die Mitteilung, daß gleichzeitig zugeführte Harnsäure Tiere vor sicher tötlichen Dosen Benzoesäure (unter gleichzeitigem Ansteigen der ausgeschiedenen Hippursäure) schützten, scheint uns für die Rolle der Harnsäure als Glykokollquelle zu sprechen.

Die mehrfach erwähnten früheren Untersuchungen Hirschsteins[4]) an unserem Laboratorium haben gleichfalls vermehrte Glykokollausfuhr nach Zufuhr von Harnsäure beim Gesunden erwiesen, und Hirschstein und Unna[5]) sahen bei Gichtischen die Glykokollausfuhr zu Zeiten der Harnsäureretention besonders ansteigen. Dazu kommt, daß Hirschstein[6]) den Beweis erbracht hat, daß im Reagensrohr Glykokoll aus Harnsäure in alkalischer Lösung unter besonderen Bedingungen entstehen kann.

---

1) Kaufmann und Mohr, Arch. f. klin. Med. 74.
2) Kionka und Frey, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 2, 1906.
3) Wiener, Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. Bd. 40, 1898.
4) a. a. O.
5) Unna, Diss. 1907 (Leipzig).
6) Hirschstein, diese Zeitschr. 1908, Bd. 59, S. 401.

Wir glauben aus unseren Versuchen folgern zu dürfen, daß beim Gichtiker der Gesamtglykokollvorrat ein größerer ist, vielleicht der Glykokollspiegel des Blutes höher liegt als beim Gesunden, so daß endovenöse Einverleibung von relativ kleinen Mengen Glykokoll einen Übertritt desselben in den Harn zur Folge haben kann.

In ähnlicher Weise ist die Vermehrung des Harnglykokolls nach Harnsäureinjektionen zu erklären, sei es nun, daß das Glykokoll direkt der retinierten Harnsäure entstammt oder daß die Injektion einen Anstoß zu einem erhöhten fermentativen Abbau der Depots abgibt. Die Versuche einen solchen Vorgang im Blut selbst nachzuweisen (Kionka und Frey) können allerdings nicht als gelungen gelten (Abderhalden-Schittenhelm).

Beobachtungen über Glykokollvermehrung bei anderen Zuständen, in denen zugleich große Harnsäuremengen intermediär frei werden (Pneumonie, besonders in der Krise, Leukämie), sprechen gleichfalls für die Annahme der Harnsäure als einer Muttersubstanz der Aminoessigsäure.

C. Leukämie.

Folgenden Fall möchten wir hier noch erwähnen: Patientin L., 43 jährige Frau, schon seit zwei Jahren wegen Leukämie behandelt.

Jetziger Blutbefund: Hgb. 25 %, Färbeindex 0,51, 2 265 000 Erythrocyten, 165 000 Leukocyten. Blutbild: Myeloblasten, Myelocyten, kernhaltige Erythrocyten, Anisocytose, Polychromatophilie. Keine Vermehrung der Subst. granulofilamentosa. Milztumor: 16 : 18,5 cm. Harn frei von Eiweiß und Formbestandteilen.

Tabelle 12.

	Harnmenge	Reaktion	Spez. Gewicht	Ges. Azidit.	Ges. N.	Bariumsalz	Glykokoll (berechnet)
1.	670	s.	1018	32,2	8,8	0,234	0,053
2.	670	s.	1029	29,9	9,6	0,218	0,049
3.	600	s.	1030	33,8	11,1	0,312	0,071

D. Lebererkrankungen.

Beobachtungen über vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren bei Affektionen der Leber wurden seit den Gläsnerschen[1]) Mitteilungen von verschiedenen Seiten angestellt. Frey[2]), der sich mit der funktionellen Diagnostik der Leber in einer ausführlichen Arbeit beschäftigt, resümiert seine Erfahrungen über diese Frage in folgen-

1) Gläsner, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 4, 336.
2) Frey, Zeitschr. f. klin. Med. 72, 383.

dem Satz: »Wir finden somit bei allen sicheren Cirrhosen vermehrte Aminosäureausscheidungen«. Auch Belastungsproben der Leber durch Verfütterung von Glykokoll wurden von ihm wie zuerst von Gläsner, Jastrowitz[1]) und anderen angestellt. Frey fand in einem Fall von fraglicher Cirrhose nach Verfütterung von 20 g Glykokoll eine Mehrausscheidung von 0,16 g Aminosäure-N. (Formolmethode), glaubt aber, daraus keine weiteren Schlüsse ziehen zu dürfen, während nach Falk und Saxl[2]) bei Leberkranken nach Glykokollfütterung die Werte für den Aminosäure-N. »beträchtlich steigen«. Damask[3]) kommt in einer neueren Arbeit, die sich mit dem gleichen Thema befaßt, zu folgenden Schlüssen:

»Die kranke Leber wird dieser Aufgabe — nämlich 20 g Glykokoll zu verwerten —, wenn gleichzeitig mit dem Glykokoll sehr viel Wasser zugeführt wird, ebenso oder wenigstens nicht viel schlechter gerecht als die gesunde.«

Unsere Vorstellungen, daß eben Resorptionsverschiedenheiten bei dieser Art der Funktionsprüfung eine große und wechselnde Rolle spielen, erhielt dadurch eine neue Stütze. Wir verfuhren im einzelnen wie früher und sahen auch in diesen Fällen nach intravenöser Injektion von Glykokoll Störungen nicht auftreten.

Fall 1: Patient J. Typische Cirrhosis hepatis.

Patient ist seit vielen Monaten im Krankenhaus, wurde bisher 22 mal punktiert, bei jeder Punktion 10 bis 15 l Ascites entleert. Nach der Punktion ist die kleine, harte, höckerige Leber palpabel. Im Harn stets eine Spur Albumen, keine Formbestandteile.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß an allen Tagen relativ große Mengen von Glykokoll gefunden wurden, was mit den Befunden anderer Autoren über Vermehrung der Aminosäuren im Harn von Cirrhotikern gut übereinstimmt. Am Tage der Glykokollinjektion steigt die Menge des ausgeschiedenen Glykokolls deutlich an.

Tabelle 13.

	Harnmenge	Reaktion	Ges. N.	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	400	s.	6,0	0,152	0,035	0,136	
2.	400	s.	6,0	0,182	0,041	0,136	
3.	400	s.	6,0	0,236	0,054	0,098	1,0 Glykokoll intravenös
4.	600	s.	7,7	0,165	0,037	0,072	

1) Jastrowitz, Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 59.
2) Falk und Saxl, Zeitschr. f. klin. Med. 73.
3) Damask, Zeitschr. f. klin. Med. 77, 354.

Fall 2: Patient W., 40 jährige, kräftige Frau, die seit mehreren Monaten an schmerzhafter Anschwellung des Leibes leidet. In der letzten Zeit entwickelte sich eine deutliche Gelbsucht.

Aus dem Status: Aufgetriebener Leib, die Leber ist als gleichmäßig vergrößerter, derber, scharfrandiger Tumor deutlich tastbar, ausgesprochene Flankendämpfung, die mit Lagewechsel sich verändert. Im Harn eine Spur Eiweiß, Uribilin, Bilirubin. Durch Punktion werden 5 l Ascites entleert. Der Leib füllt sich allmählich wieder.

Tabelle 14.

	Harnmenge	Reaktion	Spez. Gewicht	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Glykokoll (berechnet)	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	1300	s.	1012	0,227	0,052	0.094	
2.	700	s.	1010	0,114	0,026	0,108	
3.	900	s.	1012	0,891	0,203	0,086	1,0 Glykokoll intravenös
4.	900	s.	1014	0,141	0,032	0,059	

Auch in diesem Falle ließen sich an allen Untersuchungstagen nicht unbeträchtliche Mengen von Glykokoll nachweisen. Am Tage der Glykokollinjektion ist ein erhebliches Ansteigen, etwa um das siebenfache, bemerkbar. Schon am folgenden Tage ist das alte Niveau wieder erreicht.

Fall 3: 46 jähriger, kräftiger Mann, der vor vier Jahren mit heftigen kolikartigen Schmerzen und Gelbsuchtsanfall erkrankte.

Vor zwei Jahren wiederholte sich der Anfall, die Lebergegend war aufgetrieben, der Stuhlgang entfärbt. Seit dieser Zeit soll der Ikterus nicht wieder geschwunden sein, dagegen gelegentlich mit leichten Temperatursteigerungen ein Stärkerwerden des Ikterus aufgetreten sein. Gegenwärtig besteht intensiver Ikterus. Die Leber steht handbreit unter dem Rippenbogen, ist nicht druckempfindlich. Der Rand ist glatt. Kein Ascites. Während mehrwöchentlicher Beobachtung bestand kein Fieber. Der Harn ist eiweißfrei, enthält reichlich Bilirubin und Urobilin.

Tabelle 15.

	Harnmenge	Reaktion	Spez. Gewicht	Ges. N.	Bariumsalz des N.s.-Glykokolls	Restliche N.s.-Verbindungen	Bemerkungen
1.	1300	s.	1020	12,4	0,052	0,133	
2.	1550	s.	1019	15,5	0	0,079	
3.	1800	s.	1015	16,5	0	0,058	1,0 Glykokoll intravenös
4.	1100	s.	1025	—	0	0,096	

Es ließ sich also in zwei Fällen von sicherer Lebercirrhose das Vorkommen von relativ großen Mengen Glykokoll im Harn zeigen. Wenn auch die oben zitierten Arbeiten ein vermehrtes Vorkommen von Aminosäuren im Harn der Leberkranken schon dargetan hatten, so war das durch den u. a. von Falk und Saxl besonders hervorgehobenen Befund der vermehrten Polypeptide im Harn der Cirrholiker bezüglich der Quantität insofern in Frage gestellt, als die von den Autoren angewandten Methoden (Phosphorwolframsäurefällung, Formoltitration) die Peptide z. T. sicher mitbestimmen. In den gleichen Fällen war auch eine deutliche Vermehrung des Glykokolls nach intravenöser Injektion dieser Substanz nachzuweisen. Beide Erscheinungen — das spontane Auftreten von Glykokoll, wie die Vermehrung nach Injektion — müssen auf Funktionsstörung der Leber bezogen werden. Die Versuche von Damask scheinen uns das Gegenteil nicht zu beweisen. Es ist sehr wohl möglich, daß bei reichlicher Wasserzufuhr ein Teil des Glykokolls im Ascites deponiert wird und deshalb nicht im Harn erscheint. Für die durch Ikterus komplizierten Fälle (vgl. Fall 3) kann das spontane Auftreten von Glykokoll im Harn auch dadurch mitbedingt sein, daß durch die verringerte Gallenabscheidung erheblich weniger Glykokoll als Glykocholsäure ausgeführt wird und bei gleichzeitig geringerer Verbrennung durch die Leber in den Harn übergeht.

XIX.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg a. d. Lahn.
(Direktor Prof. Dr. Matthes.)

Untersuchungen über Trypsinvergiftung.

Von
Privatdozent Dr. med. **Ludwig Kirchheim.**

(Mit 1 Kurve.)

Einige Untersuchungen über die Toxizität tryptischer Präparate wurden bereits früher von mir mitgeteilt.[1]) Sie wurden damals nicht fortgesetzt, weil für eine systematische Prüfung der biologischen Wirkung des Trypsins, deren Durchführung beabsichtigt wurde, andere Fragestellungen vorher ihre Erledigung finden sollten. Die Ergebnisse der früheren Untersuchungen waren folgende:

v. Bergmann[2]) hatte nach subkutaner Injektion von Trypsin Grübler akuten Exitus beim Meerschweinchen gesehen und daraus auf eine allgemeine toxische Wirkung tryptischer Substanzen geschlossen. Auch bei experimenteller akuter Pankreatitis und bei Einführung von Hundepankreas in die Bauchhöhle eines anderen Hundes hatte er schwere, meist letale Allgemeinerscheinungen beobachtet, welche er als eine vom Pankreasgewebe ausgehende Vergiftung deutete. Allerdings machte er die toxische Wirkung nicht direkt vom Trypsin, sondern von einer begleitenden, unbekannten Substanz abhängig.

Diese Giftwirkung von Grüblerschem Trypsin auf Meerschweinchen konnte an sich bestätigt werden, es fiel aber dabei auf, daß eigene Präparate, trotzdem sie tryptisch stärker waren als das von Grübler, nur die bekannten Hautnekrosen, nicht aber Allgemeinerscheinungen verursachten. Als Grund der Differenz stellte sich

---

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1911.
2) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1906.

heraus, daß das Grüblersche Präparat mit Ammonsulfat stark verunreinigt war, und daß hiervon die toxische Allgemeinwirkung abhing. Allerdings war es möglich, auch bei subkutaner Verwendung eigenen Pankreatins Meerschweinchen zu töten. Es waren dazu aber große Dosen notwendig. Die Tiere starben nicht akut, sondern protrahiert, und ich gewann den entschiedenen Eindruck, daß die hierbei eintretenden, sehr ausgedehnten hämorrhagischen Gewebsnekrosen eine genügende Todesursache ausmachten. Eine gleiche Meinung konnte man auch von den übrigen Experimenten v. Bergmanns, von der experimentellen akuten Pankreatitis und der Pankreasimplantation in die Bauchhöhle, gewinnen. Auch hier konnte man daran denken, daß, abgesehen vom Operationstrauma, die regelmäßig sich in dem Pankreas oder in der Bauchhöhle entwickelnde hämorrhagische Gewebsnekrose, also lokale Veränderungen, die Todesursache abgaben. Damit war eine Allgemeinvergiftung in Frage gestellt. Es schien mir, um über deren Existenz Klarheit zu gewinnen, nötig, für das Pankreatin eine Art der Applikation zu wählen, bei welcher letale Mengen eingeführt und dabei die Ausbildung lokaler Schädigungen verhindert wurde. Hierzu war offenbar die intravenöse Injektion am ehesten geeignet.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Die Pankreatinlösung wurde möglichst konzentriert aus einer Bürette in die Jugularis infundiert. Nach durchschnittlich 15—20 ccm der Lösung gingen die Tiere akut zugrunde, unter Jaktationen, Dyspnoe, Aufschreien und Hämoptoe. Autoptisch fanden sich reichliche Hämorrhagien in den inneren Organen. War die Infusion schnell vorgenommen, wobei schon geringere Pankreatinmengen letal wirkten, so waren die Blutungen im wesentlichen auf Lunge und Herz beschränkt; war sie langsam erfolgt, so fanden sie sich auch sonst reichlich. Dabei ließen sich im Herzen mikroskopisch Endocarddefekte und beginnende Nekrose des Herzmuskels feststellen. Als Todesursache wurden deshalb die Blutungen, besonders die sehr ausgedehnten Lungenblutungen, betrachtet. Der autoptische Befund wurde mit der nach subkutaner Injektion folgenden hämorrhagischen Gewebsnekrose in Analogie gesetzt. Ich kam deshalb zu der vorläufigen Ansicht, daß sich ein sicherer Anhalt für eine Allgemeinvergiftung nach intravenöser Pankreatininjektion nicht gewinnen ließe.

Als vor einigen Monaten die abgebrochenen Versuche neu aufgenommen und schwächere Präparate oder weniger konzentrierte Lösungen in die Ohrvenen von Kaninchen eingespritzt wurden, zeigte sich, daß der Tod auch ohne die geschilderten Blutungen erfolgen

konnte. Oder die Blutungen waren doch sehr oft so gering, daß sie nicht mehr als Todesursache zu betrachten waren. Damit ergab sich also der Nachweis einer Allgemeinvergiftung. Zugleich ließen sich eine Reihe von Symptomen auffinden, welche eine bemerkenswerte Kongruenz der Erscheinungen einer nur einmaligen Pankreatinvergiftung mit denen des anaphylaktischen Shocks bewiesen. Die Kaninchen starben entweder akut und zeigten dann Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, Leukopenie und Lymphocytose, auch angedeutete Lungenblähung, oder chronisch unter Parese, Stupor, Temperaturabfall und profusen Diarrhöen. Es wurde deshalb beschlossen, von Kaninchenversuchen abzusehen und Meerschweinchen zu verwenden, von denen zu erwarten war, daß sie sich zum Studium anaphylaktischer Erscheinungen am besten eignen würden.

Ein Einblick in die Literatur lehrte auch, daß der Weg, der damit beschritten worden war, ein richtiger war. Schon früher hatten Friedberger und Hartoch[1]) anaphylaktische Symptome am Meerschweinchen nach Injektien von Pankreatin und Papayotin beobachtet. Die Erscheinungen wurden durch Inaktivieren der Fermente sehr erheblich abgeschwächt, und Friedberger und Hartoch schlossen deshalb teils auf eine proteolytische Wirkung, teils auf Wirkung von anhaftenden Eiweißspaltprodukten.

Diese Untersuchungen waren offenbar unternommen, um die bekannte Theorie Friedbergers, nach welcher die anaphylaktische Vergiftung auf einem proteolytischen Abbau des Antigens durch den Antikörper beruht, zu stützen. Deshalb wohl begnügten sich beide Autoren mit der summarischen Angabe der Analogie zwischen anaphylaktischer und tryptischer Vergiftung, ohne ihre Versuchsresultate im einzelnen aufzuführen. Macht man sich dagegen, wie ich es beabsichtigte, die Untersuchung der Trypsinvergiftung zur eigentlichen Aufgabe, so kann man auf eine genauere Darstellung ihrer Symptome nicht verzichten, die deshalb zunächst gegeben werden soll. Aus der formalen Analogie mit dem anaphylaktischen Shock, welche, wie die nachstehenden Ausführungen zeigen werden, auch von mir festgestellt wurde, ergibt sich eine zweite Aufgabe. Da dieser Symptomenkomplex nicht nur bei Reinjektion eines Antigens entsteht, sondern auch bei der ersten Einspritzung bestimmter Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte — es sei auf die Wirkung von artfremden Seren und von Pepton Witte hingewiesen — so war zu zeigen, daß der Effekt der Pankreatinlösungen auf dem Trypsingehalt, nicht

1) Fortschritte d. Deutsch. Klinik Bd. 2, 1911, S. 691.

etwa auf anderen Substanzen beruht. Dieser Nachweis soll in einem zweiten Abschnitt geführt werden.

Die Herstellung des Pankreatins, das vorwiegend gebraucht wurde, wurde in einer früheren Publikation genauer geschildert.[1] Außerdem kamen Extrakte von Trockenpankreas nach Kühne, und für einige Experimente genuiner Pankreassaft vom Hunde aus einer Pawlowschen Fistel zur Verwendung. Als Lösungsmittel diente sterile, mit frisch destilliertem Wasser hergestellte Ringerlösung, welche sich bei Meerschweinchen in den Mengen, in denen sie zur Verwendung kam, vollständig indifferent zeigte, besonders bezüglich des Verhaltens der Temperatur.

Die Symptomatik der Pankreatinvergiftung.

Die Krankheitserscheinungen am Meerschweinchen zeigen charakteristische Differenzen nach der Art der Applikation des Pankreatins. Die intravenöse Injektion ruft ein Vergiftungsbild hervor, welches man mit Rücksicht auf die formale Analogie mit der Anaphylaxie als akuten Shock bezeichnen kann, die intraperitoneale dagegen einen protrahierten Shock, während subkutane Einspritzung, wie bereits gesagt, nur lokale Nekrose, dagegen keine Allgemeinerscheinungen verursacht. Im einzelnen sind die Erscheinungen folgende:

Der akute Shock trennt sich in die Prodrome und in die eigentliche Erkrankung. Ist die Dosis, die intravenös gegeben wird, eine kräftige — bei Meerschweinchen von 270—350 g etwa 0,6 bis 0,8 ccm der Pankreasextrakte in 5%iger Lösung — so setzt die Erkrankung schon in der ersten Minute nach der Injektion mit voll entwickelten Erscheinungen ein. Nach kurzdauernder motorischer Unruhe bekommen die Meerschweinchen tonische Zuckungen, durch welche sie förmlich geschleudert werden können. Sie fallen dabei bald um und liegen auf der Seite oder auf dem Rücken. Sistieren die Zuckungen, so bestehen tonische Muskelkrämpfe fort. Der ganze Tierkörper ist starr. Starre und Zuckungen wechseln weiterhin unregelmäßig ab. Dabei zeigt das Auftreten von tonischen Zuckungen bei Berührungen, z. B. gelegentlich der Temperaturmessungen, daß eine erhöhte Reflexerregbarkeit vorhanden ist. Auch eine Hyperästhesie ist unverkennbar. Zugleich besteht eine dyspnoische unregelmäßige, gelegentlich von längeren Pausen unterbrochene Atmung. Die Zahl der einzelnen Atemzüge ist nicht vermehrt, sondern vermindert. Auskultiert man den Thorax des Tieres, so hört man, daß die Dyspnoe inspiratorisch wie exspiratorisch ist, allerdings vor-

1) a. a. O.

wiegend exspiratorisch. Sie ist von Giemen und Rasseln begleitet. Bei vielen Atemzügen fehlt das Einströmen der Luft trotz der Atembewegungen. In besonders schweren Fällen bedecken sich die Nüstern mit schaumigem Schleim. Es stellt sich Cyanose und Exophthalmus ein. So erliegen die Tiere häufig nach etwa 3—10 Minuten unter schnappenden Atembewegungen. Tritt nach dieser Zeit der Exitus nicht ein, so lassen die klonischen Krämpfe und Spasmen gewöhnlich bald nach. Die Atmung wird freier und die Rasselgeräusche verschwinden nach einiger Zeit. In leichteren Fällen folgt oft auffallend rasche Erholung, in schwereren entwickelt sich ein Stadium der Parese und des Stupors. Bis zur Reflexlosigkeit kommt es nicht. Der Kornealreflex bleibt erhalten. Dieses Stadium kann nach wechselnder Zeit in Tod oder allmähliche Erholung übergehen. Oft dauert es 10 Stunden, gelegentlich erheblich länger. Es ähnelt dann ganz dem Zustand, der sich nach intraperitonealer Injektion zu entwickeln pflegt.

Bei intraperitonealer Injektion sind, um toxische Wirkungen zu erhalten, um ein mehrfaches größere Quantitäten Pankreasextrakt erforderlich. Der initiale Shock fehlt. Die Meerschweinchen bekommen nur lebhafte Leibschmerzen, die sich in Bauchdeckenspannung, Schreien und hüpfenden Bewegungen äußern, etwa ebenso, wie nach Injektion des toxischen Rinderserums. Erst allmählich stellt sich Mattigkeit und Stupor ein. Die Tiere sitzen mit rauhem Fell in Igelstellung da. Mit fortschreitendem Kollaps sinken sie um und liegen vollkommen schlaff in Seiten- oder Rückenlage. Dabei treten häufige Stuhlentleerungen ein, die zuerst noch fest sind, allmählich aber dünnbreiig werden. So erfolgt unter exzessivem Temperaturabsturz bis herab zu 29° C allmählich der Tod oder die Erholung, welche, lange bevor sie im Allgemeinzustand sich ausdrückt, durch Anstieg der Körperwärme angezeigt wird.

Das Vergiftungsbild beim Kaninchen zeigt besonders im akuten Shock insofern wesentliche Unterschiede von dem des Meerschweinchens, als ausgesprochene initiale Krämpfe fehlen. Die Tiere werden, wenn man sie ungefesselt in eine Ohrvene injiziert, plötzlich unruhig, laufen davon, schreien laut, bäumen sich unter starker Dyspnoe auf, fallen um und gehen, falls nicht allmähliche Erholung eintritt, in wenigen Minuten zugrunde. Wenn Krämpfe erfolgen, so sind es lediglich terminale Streckkrämpfe, offenbar infolge der Erstickung. Das chronische Vergiftungsbild ist dem des Meerschweinchens durchaus ähnlich. Nur treten die Darmerscheinungen in Gestalt starker Diarrhöen meist viel deutlicher hervor.

Besonders charakteristisch sind die Schwankungen der Temperatur für die einzelnen Vergiftungsbilder. Sie wurden systematisch vor allem am Meerschweinchen studiert, doch zeigte eine große Zahl von Beobachtungen, daß die Verhältnisse beim Kaninchen ähnliche sind, wenn auch die Exkursionen der Temperatur nicht so groß ausfallen. Die Temperaturschwankungen weisen ganz bestimmte Beziehungen zur Schwere des Zustandes auf. Man kann sie deshalb, wie bei der Anaphylaxie, zu einer quantitativen Auswertung der Shockgröße benützen. Bei schwerer Vergiftung stürzt die Temperatur ab, bei leichter erfolgt im Gegenteil Fieber. Dazwischen liegen Fälle, in denen nach einem mäßigen Kollaps nachträglich noch Fieber eintritt. Bei ganz schnellem Tod bleibt die sonst regelmäßig vorhergehende Temperatursenkung aus oder ist nur gering, offenbar weil die Zeit zur Abkühlung fehlt. Man hat also drei Typen von Temperaturkurven zu unterscheiden: reine Kollapskurven, reine Fieberkurven und Kurven mit anfänglichem Kollaps und nachfolgendem Fieber. Die drei Typen sind sowohl beim akuten wie beim chronischen Shock vertreten.

Auch die Blutbeschaffenheit und die Zirkulation erleiden eine Reihe typischer Veränderungen, welche im allgemeinen um so deutlicher ausgesprochen sind, je schwerer die Vergiftung ausfällt.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist verlangsamt oder ganz aufgehoben. Bei Kaninchen kann man häufig das Blut tagelang stehen lassen, ohne daß sich eine Spur Gerinnung zeigt. Bei Meerschweinchen folgt meist nach einer oder wenigstens nach mehreren Stunden eine, wenn auch unvollständige, Blutgerinnung nach. Zu dieser Differenz muß allerdings bemerkt werden, daß der Injektionsmodus bei beiden Tierarten ein verschiedener war. Bei Kaninchen wurde die Pankreasextraktlösung gewöhnlich langsam aus einer Bürette in die Jugularis infundiert, bei Meerschweinchen aus einer Spritze, und deshalb also relativ rasch. Dadurch ergeben sich sicher Unterschiede, da wenigstens Kaninchen bei einer langsamen Infusion sehr viel mehr Injektionsflüssigkeit vertragen als bei schneller. Tötet man ein Kaninchen, indem man ihm aus einer Spritze die Extraktlösung in die Ohrvene injiziert, wozu also eine relativ kleine Dosis erforderlich ist, so braucht die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, wenn sie auch deutlich verlangsamt ist, keineswegs geschwunden zu sein.

Die Zahl der Leukocyten nimmt auf Kosten der polynukleären ab, bei schwerem akuten Shock bis zu der ausgesprochensten Leukopenie. Nach Erholung geht die Leukopenie und Lymphocytose, wie wir in einer allerdings nicht großen Zahl von Beobachtungen am

Kaninchen feststellten, in eine Leukocytose über, die tagelang anhält. Folgende Beispiele mögen als zahlenmäßiger Beleg dienen:

Versuch 1.

Kaninchen, 2100 g. 8 ccm 5 % ige Pankreasextraktlösung intravenös. Exitus nach vier Stunden unter Temperatursturz (nach der letzten Messung eine Stunde vor dem Tode um 3° C) unter dem Bilde des protrahierten Shocks. Vor der Injektion: 12800 Leukocyten. Blutformel: 53 % polynukleäre Leukocyten, 42 % Lymphocyten, 5 % große mononukleäre und Übergangsformen. Einige Minuten nach der Injektion: 6400 Leukocyten, 3 % polynukleäre Leukocyten, 96 % Lymphocyten, 1 % Türksche Reizformen.

Versuch 2.

Kaninchen, 2110 g. 8 ccm 5 % ige Pankreatinlösung intravenös. Tod nach zwei Stunden im protrahierten Shock nach Kollaps um 2,5° C. Vor der Injektion: 17600 Leukocyten, 51 % polynukleäre Leukocyten, 47 % Lymphocyten, 2 % große mononukleäre und Übergangsformen. Kurz nach der Injektion: 6500 Leukocyten, 22 % neutrophile Leukocyten, 73 % Lymphocyten, 5 % große mononukleäre und Übergangsformen.

Versuch 3.

Meerschweinchen, 260 g. 2 ccm 10 % ige Pankreatinlösung intravenös (absichtlich sehr massive Dosis). Sofort schwerste Shockerscheinungen. Exitus nach wenigen Minuten. Leukocyten vor der Injektion 14500, polynukleäre Leukocyten 55 %, Lymphocyten 40 %, große mononukleäre und Übergangsformen 5 %. Nach der Injektion: 4200 Leukocyten, 14 % polynukleäre Leukocyten, 80 % Lymphocyten, 6 % große mononukleäre und Übergangsformen.

Versuch 4.

Meerschweinchen, 290 g. Injektion und Shockverlauf wie bei 3. Vor der Injektion: 13000 Leukocyten, 67 % polynukleäre Leukocyten, 32 % Lymphocyten, 1 % Übergangsformen. Nach der Injektion: 1400 Leukocyten, 9 % polynukleäre Leukocyten, 80 % Lymphocyten, 11 % große mononukleäre und Übergangsformen.

Endlich wäre noch eine für den subakuten und chronischen Shock charakteristische Änderung der Blutverteilung zu schildern, die sich am lebenden Tiere in einer peripheren Anämie äußert. Ihr entspricht die autoptisch nachweisbare Hyperämie im Splanchnikusgebiet. Man kann die Anämie direkt beobachten, wenn man das Ohr eines Kaninchens im durchscheinenden Lichte betrachtet. Außerdem macht sie sich in sehr eigentümlicher Weise bei der Blutuntersuchung bemerkbar. Während es vor der Vergiftung sehr leicht gelingt, aus dem Kaninchenohr größere Blutmengen zu erhalten, bekommt man im Shock gewöhnlich nicht einmal genug für eine Blutkörperchen-

zählung. Abreiben mit Toluol, was sonst eine erhebliche reaktive Hyperämie verursacht, ist erfolglos. Beim Meerschweinchen mußten wir oft, um nur einen Blutausstrich machen zu können, eine Halsvene eröffnen, da die Ohrvenen so gut wie leer waren. Mit Besserung des Shocks geht die periphere Anämie zurück.

Für die Schilderung des autoptischen Befundes ist, wie für die des Vergiftungsbildes, eine Zweiteilung nach dem Verlauf des Shocks erforderlich. Auch hier soll die Symptomatik des Meerschweinchens, weil besonders charakteristisch, zuerst berücksichtigt werden.

Eröffnet man einem im akuten Shock gestorbenen Meerschweinchen unmittelbar nach dem Tode die Brusthöhle, so findet man die Lunge sehr stark gebläht, blaß, sie retrahiert sich nicht, und deshalb ist das Herz größtenteils überlagert. Öfter sieht man einzelne subpleurale Blutungen. Auch auf dem Lungendurchschnitt trifft man Hämorrhagien an. Der Blutgehalt des Organes ist offenbar herabgesetzt. Diese Lungenblähung tritt als regelmäßiger und deutlicher Befund nur dann auf, wenn die Tiere innerhalb der ersten 15—20 Minuten sterben. Später wird er inkonstant und weniger ausgesprochen. Man findet dann gelegentlich nur noch herdförmiges Emphysem, welches der Lungenoberfläche ein gebuckeltes Aussehen gibt. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß auch die nicht im akuten Shock, sondern nach Abklingen eines solchen im chronischen sterbenden Tiere zunächst eine Lungenblähung haben, die aber gewöhnlich rasch zurückgeht. Dafür sprechen auch die bereits geschilderten Erscheinungen am lebenden Tiere. Diese Rückbildung ist aber nicht durchweg die Regel. Nach sehr stürmischen anfänglichen Erscheinungen können Rhonchi bestehen bleiben, und man kann auch noch nach längerer Zeit Lungenblähung finden. Der Stillstand der Atmung erfolgt bedeutend früher, als der des Herzens. Bei schnell vorgenommener Autopsie trifft man regelmäßig noch Herzaktion an. Herzblut und Blut der großen Gefäße werden stets gerinnselfrei gefunden.

Der Befund beim chronischen Shock ist ebenfalls recht charakteristisch. Es entwickelt sich, im allgemeinen um so deutlicher, je protrahierter der Verlauf des Shocks, neben einer starken Füllung der größeren Mesenterialgefäße eine offenbar auf kapillärer Hyperämie beruhende Rötung des Magens und des Dünndarmes, hin und wieder auch eine kleine Blutung, während der Dickdarm keine solche Veränderung zeigt. Auch auf der Magenschleimhaut sieht man recht erhebliche fleckförmige Gefäßinjektion oder Petechien. Die Gallenblase ist durchweg stark gefüllt, ebenso sehr häufig der Dünndarm mit einer blaßgelben oder auch gelegentlich gallig gefärbten schlei-

migen Flüssigkeit. Das letzte ist besonders bei Kaninchen sehr auffallend, welche auch entsprechend in vivo profuse Durchfälle haben.

Der autoptische Befund am Kaninchen unterscheidet sich in einem wesentlichen Punkte von dem des Meerschweinchens. Es fehlt die Lungenblähung des akuten Shocks oder ist doch erheblich geringer ausgeprägt als beim Meerschweinchen, und zwar nur in Gestalt eines herdförmigen Emphysems. Sonst sind bemerkenswerte Differenzen nicht vorhanden.

Die Analogie der Allgemeinerscheinungen bei Pankreatinvergiftung und anaphylaktischem Shock nach intravenöser und intraperitonealer Injektion dürfte sich aus dieser Darstellung ohne weiteres ergeben. Sie gilt auch für die Lokalreaktion. Die Pankreatinnekrose nach subkutaner oder intrakutaner Einspritzung gleicht symptomatisch vollkommen dem Arthusschen Phänomen. Sie stellt einen braunen, lederartigen Schorf dar, der sich aus einem hämorrhagischen Ödem der Injektionsstelle entwickelt. Der Schorf demarkiert sich unter Eiterung, wird abgestoßen und hinterläßt einen Substanzverlust mit steil abfallenden Rändern, der unter Narbenbildung abheilt.

Die formale Analogie zwischen Pankreatinvergiftung und anaphylaktischem Shock wurde noch weiter durch die Untersuchung verfolgt, ob, wie bei diesem, auch bei der Pankreatinvergiftung ein Antagonismus zur Intoxikation mit Wittepepton nachweislich ist, ob sie mit Komplementschwund und Blutdrucksenkung einhergeht. Es sei voraus bemerkt, daß auch hierin Übereinstimmung besteht. Folgende Tabellen und Kurven mögen als Beleg dienen.

Für die Tabellen sind einige Vorbemerkungen nötig. Es wurde bereits gesagt, daß das Verhalten der Temperatur einen sehr sicheren Maßstab für die Schwere der Pankreatinvergiftung abgibt. Das gilt besonders für den protrahierten Shock. Hier entwickeln sich Parese und Stupor genau parallel der Temperatursenkung und gehen entsprechend dem Ansteigen der Körperwärme zurück. Sinkt die Temperatur unter 30° C, so sterben die Meerschweinchen regelmäßig, steigt sie bei schwer kollabierten Tieren wieder an, auch nur um einige Zehntelgrade, so kann man auf Erholung rechnen. Ich habe deshalb in den Tabellen für den protrahierten Shock lediglich die Temperaturverhältnisse, weil genügend charakteristisch, nicht auch die übrigen Krankheitserscheinungen angeführt. Beim akuten Shock nach intravenöser Injektion sind initiales Krankheitsbild wie Temperaturschwankungen zwar auch im allgemeinen der Schwere des Zustandes entsprechend, doch sieht man nicht selten nach scheinbar sehr schweren anfänglichen Symptomen noch unerwartete Erholung und leichteren Verlauf. Da auch bei schneller erfolgendem Tod das Maximum der Temperatursenkung nicht zur Entwicklung zu kommen braucht, so ist zur Kennzeichnung des akuten Shocks sowohl die Art der initialen Erscheinungen wie das Verhalten der Temperatur angegeben.

Die Temperaturkurve bei Pankreatinvergiftnng hat zwei charakteristische Punkte, das Maximum des Kollapses und die Erholung, also die Rückkehr zur normalen Körperwärme. Den ersten Punkt habe ich regelmäßig bestimmt, den zweiten deshalb nicht immer, weil der Anstieg der Temperatur häufig sehr lange auf sich warten ließ und dann die Nacht den Messungen ein Ziel setzte. Nachfolgendes Fieber ist besonders vermerkt.

Tabelle 1.

Intraperitoneale Vorbehandlung mit 10%igem Wittepepton, intravenöse Reinjektion von 5%igem Pankreatin. Kontrollen mit nicht vorbehandelten Tieren. Reinjektion nach einem Tag.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Anfangstemper.	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Verlauf
			Vorbehandlung			
1	310	1,5	39,3°	—	35,1° nach 2 Std. 30 Min.	erholt
2	350	2	39,8°	—	37,1° » 2 » 45 »	»
3	350	1,5	39,5°	—	36,9° » 3 » 55 »	»
			Reinjektion			
1	—	0,8	38,6°	schwer	34,0° nach 35 Min.	erholt
2	—	1,0	38,6°	»	35,7° » 1 Std.	»
3	—	1,0	38,4°	»	33,9° » 45 Min.	»
			Kontrollen			
4	350	1,0	38,3°	schwer	34,1° nach 40 Min.	erholt
5	320	0,8	38,4°	»	34,8° » 28 »	»

Tabelle 2.

Vorbehandlung mit 10%igem Wittepepton intraperitoneal, Reinjektion mit 5%igem Pankreatin intravenös. Kontrollen wie bei Tabelle 1. Reinjektion nach vier Tagen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Anfangstemperatur	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Verlauf
				Vorbehandlung		
1	240	3,0	38,1°	—	32,8° nach 7 Std.	am nächsten Tag erholt
2	260	2,5	38,5°	—	32,4° » 7 »	»
3	270	3,0	38,6°	—	32,2° » 5 »	»
4	290	3,0	38,7°	—	33,4° » 7 »	»
5	260	2,5	38,2°	—	33,8° nach 3 Std. 40 Min.	

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Anfangs-temperatur	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Verlauf
			Reinjektion			
1	—	1,0	38,0°	sehr leicht	36,3° nach 15 Min.	in 1 Std. erholt
2	—	1,0	38,3°	schwer	32,6° » 25 »	» 2 » »
3	—	1,0	37,9°	angedeutet	35,5° » 20 »	» 2 » 20 Min. erholt
4	—	1,0	37,9°	leicht	36,2° » 10 »	» 1 » 15 » »
5	—	1,2	37,9°	schwer	33,9° » 30 »	» 2 » 20 » »
			Kontrollen			
6	290	1,0	38,5°	sehr schwer	—	nach 3 Std. tot
7	340	1,0	38,0°	»	—	» 1 » 30 Min. tot

Tabelle 1 und 2 zeigen, daß nach Vorbehandlung mit Wittepepton sich nach Ablauf eines Tages ein deutlicher Schutz gegen die Pankreatinvergiftung noch nicht entwickelt hat, wohl aber nach vier Tagen. Der Schutz ist kein vollständiger, doch sind die Unterschiede im Verhalten vorbehandelter und nichtvorbehandelter Tiere deutlich ausgesprochen.

Ebenso gelingt es, wie folgende Tabelle beweisen möge, mit Pankreatinvorbehandlung eine Peptonvergiftung zu verhindern oder abzuschwächen. Auch hier tritt der Schutz nicht sofort ein, sondern erst nach Ablauf von Tagen.

Tabelle 3.

Injektion von 5 %igem Pankreatin intravenös, Reinjektion nach vier Tagen mit 10 %igem Pankreatin intraperitoneal. Injektion von 10 %igem Wittepepton intraperitoneal am sechsten Tag. Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren. Vorbehandlung nicht angeführt.

Meer-schw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temper.	Injizierte Menge in ccm	Tiefste Temperatur	Verlauf
		3. Injektion mit Wittepepton			
1	270	39,3°	3,0	38,6° nach 1 Std.	bleibt munter
2	350	39,2°	3,0	38,5° » 1 »	»
3	300	38,8°	3,0	—	»
4	300	39,1°	3,0	—	»
5	300	38,6°	3,0	37,3° nach 1 Std. 45 Min.	»
		Kontrollen			
6	290	38,7°	3,0	33,4° nach 7 Std.	am nächsten Tag erholt
7	270	38,6°	3,0	32,2° » 5 »	»

Endlich kann man auch durch eine Pankreatinvergiftung die Wirkung einer zweiten aufheben, wobei sich wieder ein Intervall von einigen Tagen zur Entwicklung der Resistenz nötig erweist. Als Beleg mögen folgende Tabellen dienen.

Tabelle 4.

Vorbehandlung mit 5 % igem Pankreatin intravenös, Reinjektion von 10 % igem Pankreatin intraperitoneal. Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren. Reinjektion nach einem Tag.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Injizierte Menge in ccm	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Verlauf
					Vorbehandlung	
1	260	38,3°	0,8	schwer	33,4° nach 25 Min.	nach 8 Std. erholt
2	260	38,0°	0,8	»	34,0° » 25 »	» 7 » 40 Min. erholt
3	280	38,0°	0,7	leichter	35,4° » 15 »	» 10 » erholt
4	260	38,6°	0,6	leicht	35,7° » 35 »	» 7 » 30 Min. erholt
5	230	38,3°	0,6	»	35,1° » 35 »	» 2 » erholt
					Reinjektion	
1	—	38,0°	3,0	—	32,0° nach 1 Std. 40 Min.	nach 8 Std. erholt
2	—	38,2°	3,0	—	30,2° » 1 » 10 »	» 7 » 36 Min. erholt
3	—	39,0°	3,0	—	30,7° » 2 » 20 »	am nächsten Morgen »
4	—	39,3°	2,0	—	33,5° » 20 Min.	nach 7 Std. 15 Min. »
5	—	38,6°	2,0	—	36,3° » 10 »	» 2 » 15 » »
					Kontrollen	
6	250	38,0°	3,0	—	32,5° nach 1 Std. 35 Min.	am nächsten Morgen erholt
7	245	37,4°	2.0	—	33,8° » 1 » 35 »	nach 4 Std. 10 Min. »

Tabelle 5.

Vorbehandlung mit 5 % igem Pankreatin intravenös, Reinjektion derselben Dosis intravenös nach zwei Tagen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangstemper.	Injizierte Menge in ccm	Tiefste Temperatur	Fiebermaximum	Verlauf
				Vorbehandlung		
1	300	39,0°	0,7	37,2° nach 20 Min.	40,6° nach 3 Std.	Fieberabfall nach 7 Std.
2	300	38,4°	0,7	35,5° nach 35 Min.	—	nach 3 Std. erholt
3	320	38,0°	0,8	34,3° nach 1 Std. 10 Min.	—	erholt
4	320	38,0°	0,7	35,1° nach 25 Min.	—	»

Meer-schw. Nr.	Ge-wicht in g	An-fangs-temper.	Injiziert. Menge in ccm	Tiefste Temperatur	Fieber-Maximum	Verlauf
				Reinjektion		
1	—	38,6°	0,7	37,0° nach 10 Min.	41,2° nach 2 Std. 40 Min.	nach 6 Std. Fieberabfall
2	—	38,5°	0,7	34,6° nach 40 Min.	39,8° nach 5 Std.	erholt
3	—	38,4°	0,8	35,9° nach 45 Min.	40,1° nach 3 Std. 45 Min.	»
4	—	38,0°	0,7	34,3° nach 50 Min.	—	»

Tabelle 6.

Vorbehandlung mit 10 %igem Pankreatin intraperitoneal, Reinjektion von 5 %igem Pankreatin intravenös. Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren. Reinjektion am vierten Tag.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Injizierte Menge in ccm	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Höchste Temperatur	Verlauf
					Vorbehandlung		
1	280	38,4°	2,0	—	32,1° nach 6 Std. 30 Min.	—	am nächsten Morgen erholt
2	310	39,0°	2,0	—	36,4° nach 1 Std. 40 Min.	—	rasch erholt
3	330	39,8°	2,0	—	37,4° nach 35 Min.	—	bleibt munter
					Reinjektion		
1	—	38,1°	1,0	—	37,4° nach 15 Min.	39,6° nach 1 Std. 30 Min.	bleibt munter
2	—	39,1°	1,0	—	37,8° nach 10 Min.	39,8° nach 55 Min.	»
3	—	38,6°	1,0	—	—	39,4° nach 1 Std.	»
					Kontrollen		
4	340	38,8°	1,0	schwer	34,7° nach 20 Min.	—	nach 8 Std. erholt
5	280	38,4°	0,8	sehr schwer	—	—	nach 1 Std. tot

Tabelle 7.

Vorbehandlung mit 5 %igem Pankreatin intravenös, Reinjektion mit 10 %igem Pankreatin intraperitoneal. Zur Kontrolle frische Tiere. Reinjektion nach vier Tagen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Injizierte Menge in ccm	Tiefste Temperatur	Höchste Temperatur	Verlauf
				Vorbehandlung		
1	320	38,0°	0,7	33,4° nach 50 Min.	—	schwerer akuter Shock
2	300	38,6°	0,7	34,6° » 40 »	39,8° nach 5 Std.	»
3	320	38,4°	0,8	35,9° » 45 »	40,1° » 4 » 15 Min.	leichter Shock
				Reinjektion		
1	—	39,1°	3,0	35,5° nach 1 Std.	—	in 5 Std. erholt
2	—	39,2°	2,5	36,2° » 1 »	—	» 3 » »
3	—	38,5°	3,0	38,0° » 1 »	39,8° nach 3 Std. 45 Min.	—
				Kontrollen		
4	300	38,7°	2,5	31,5° nach 3 Std. 45 Min.	—	am nächsten Morgen erholt
5	310	38,3°	2,5	30,5° nach 2 Std.	—	am nächsten Morgen tot

Der Pankreatinschutz ist nicht langdauernd. Tabelle 8 demonstriert, daß er bereits nach 21 Tagen erloschen ist.

Tabelle 8.

Injektion von Pankreatin, Reinjektion mit Pankreatin am vierten Tag. Vorbehandlung nicht aufgeführt. Dritte Injektion am 21. Tag mit 10 %igem Pankreatin intraperitoneal. Kontrollen mit frischen Tieren.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Injizierte Menge in ccm	Tiefste Temperatur	Verlauf
				Reinjektion am 21. Tag	
1	350	39,1°	2,0	35,4° nach 2 Std. 30 Min.	nach 7 Std. erholt
2	300	38,3°	2,0	35,2° » 6 » 40 »	am nächsten Morgen erholt
3	320	37,8°	2,0	34,6° » 2 » 30 »	nach 4 Std. 15 Min. erholt
				Kontrollen	
4	300	39,0°	2,0	33,4° nach 1 Std. 15 Min.	nach 6 Std. erholt
5	310	39,0°	2,0	36,8° » 1 » 15 »	» 5 » »
6	320	38,5°	2,0	36,7° » 50 Min.	» 2 » 30 Min. erholt

Denselben Gesetzmäßigkeiten, wie die Allgemeinreaktion, folgt die lokale bei intrakutaner Pankreatininjektion. Auch hier ist der Schutz durch Pepton- oder Pankreatinvorbehandlung zwar deutlich ausgesprochen, aber nur begrenzt. Konzentration und Menge der Pankreatinlösung müssen abgestuft werden, um bei den vorbehandelten Tieren wirkungslos zu bleiben, dagegen bei frischen Tieren noch eine deutliche Nekrose zu verursachen. Die geeignete Dosis liegt bei etwa 0,2 ccm einer 1 %igen Lösung der verwendeten Pankreatine. Endlich werden auch die Peptonnekrosen durch vorhergehende Pankreatininjektion aufgehoben oder verringert.

Aus den angeführten Daten geht hervor, daß gegenüber der Intoxikation mit Wittepepton ein Antagonismus zwar ebenso für die Pankreatinvergiftung wie für den anaphylaktischen Shock besteht, daß aber die durch Pankreatininjektion erzeugte Resistenzerhöhung keinesfalls der Antianaphylaxie gleichzusetzen ist. Die Antianaphylaxie tritt viel rascher ein, hält bedeutend länger vor und verleiht einen höheren Schutz. Die Pankreatinresistenz entspricht vielmehr in ihrem Auftreten und Ablauf der sogenannten Peptonimmunität.

Das quantitative Verhalten des Komplementes nach akuter und protrahierter Pankreatinvergiftung wurde auf meine Veranlassung von Herrn Wetzel untersucht. Die Ergebnisse sollen von ihm in einer Dissertation genauer dargestellt werden. Ich begnüge mich deshalb mit der Angabe, daß nach der üblichen Technik verfahren wurde. Nur verwendeten wir, wie Friedberger und Hartoch[1]) bei analogen Untersuchungen für den anaphylaktischen Shock, einen Amboceptorüberschuß, um mit möglichst wenig Komplement auszukommen. Das Serum wurde zur Prüfung vor und nach der Vergiftung entnommen und unmittelbar nachher mit einem hämolytischen Amboceptor gegen Hammelblut austitriert. Friedberger und Hartoch fanden bei der aktiven Anaphylaxie regelmäßig einen partiellen Komplementschwund, welcher ohne sichtbare Abhängigkeit von der Zeit der Blutentnahme und der Schwere der Krankheitssymptome war. Die folgende Tabelle zeigt, daß ein ganz analoges Verhalten auch für die Pankreatinvergiftung besteht. Der Komplementgehalt ist durch Angabe der eben noch vollständig die Hämolyse komplettierenden Serummenge bezeichnet.

---

1) Zeitschrift für Immunitätsforschung Bd. 3, 1909, S. 581.

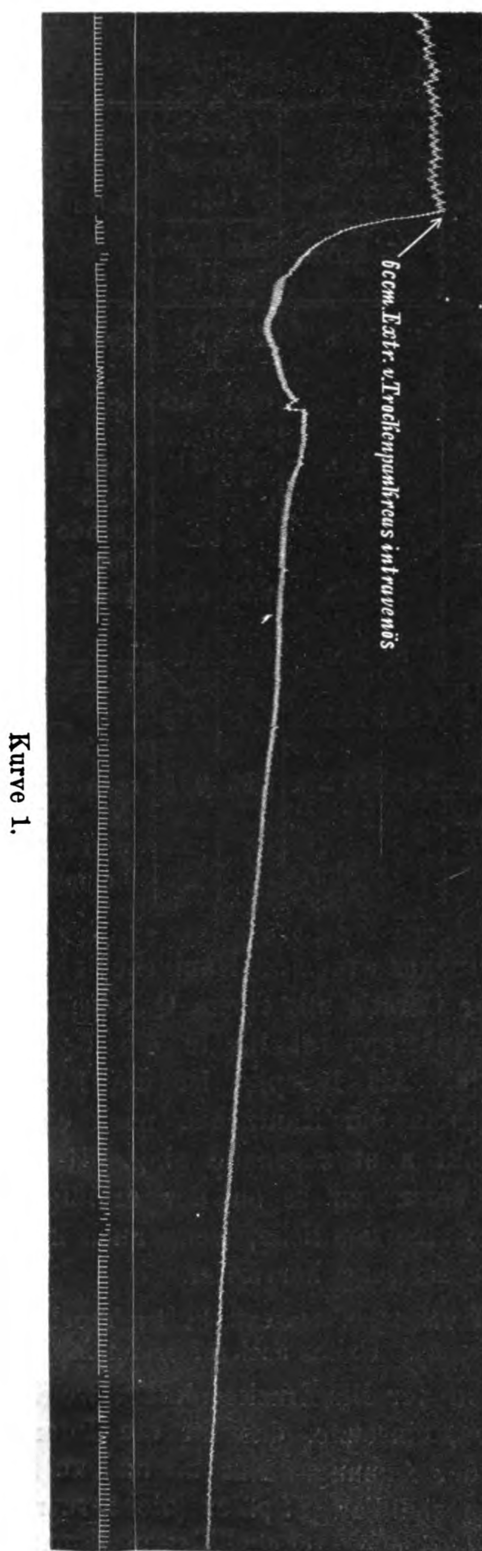
Tabelle 9.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangstemper.	Injektion von Pankreatin	Akuter Shock	Kollaps bis	Blutentnahme nach Injektion	Komplementtiter		Bemerkungen
							vor Inj.	nach Inj.	
1	545	38,8°	3 ccm 5% intraven.	sehr schwer	—	5 Min.	0,04	0,1	Tod n. 5 Min.
2	600	38,3°	2 ccm 10% intraven.	»	—	»	0,02	0,06	»
3	485	38,3°	2 ccm 5% intraven.	leichter	35,1° nach 10 Min.	32 Min.	0,04	0,1	nach 32 Min. 35,5° beginnende Erholung
4	690	38,4°	2 ccm 10% intraven.	schwer	—	24 Min.	0,06	0,15	Tod n. 24 Min.
5	350	38,0°	3 ccm 10% intraperit.	—	32,5° nach 35 Min.	35 Min.	0,06	0,15	—
6	450	38,8°	»	—	30,5° nach 2 Std. 15 Min.	2 Std. 15 Min.	0,06	0,15	—
7	450	38,8°	»	—	35° nach 1 Std. 40 Min.	2 Std. 15 Min.	0,06	0,15	nach 2 Std. 15 Min. 35,5°, beginnende Erholung

Das Verhalten des arteriellen Druckes wurde am Kaninchen untersucht. Die Kurven wurden aus der Carotis mit einem Quecksilbermanometer geschrieben. Als Registrierapparat diente ein Kymographion mit Heringscher Schleife. Als Beispiel ist die Kurve eines Versuches gegeben, in welchem ein Kaninchen nach einer starken Gabe Trockenpankreasextrakt akut zugrunde ging. Es sei dazu bemerkt, daß in anderen Versuchen schon der dreißigste Teil der verwendeten Extraktmenge eine deutliche, wenn auch kurz dauernde und vorübergehende Drucksenkung hervorrief.

Kaninchen, 2020 g, erhält 6 ccm Trockenpankreasextrakt (1 g Trockenpankreasextrakt : 10 ccm Ringer) intravenös. Exitus nach 17 Minuten.

Die Kurve zeigt, abgesehen von der Blutdrucksenkung, welche sofort, noch während der Injektion, einsetzte, das für die Intoxikation charakteristische Sistieren der Atmung. Nur ab und zu ist noch eine kleine Atemschwankung sichtbar. Später (nicht reproduziert) stellt sich zeitweise eine flache, regelmäßigere Atmung



Kurve 1.

wieder her, die sub finem bei fortdauernder Herzaktion in einen nur von vereinzelten Atemstößen unterbrochenen Atemstillstand übergeht.

Die angeführten Untersuchungsergebnisse dürften genügen, um die weitgehende formale Analogie der Symptome des anaphylaktischen Shocks und der Pankreatinvergiftung zu beweisen. Es sei aber auch auf einige Unterschiede aufmerksam gemacht. Die Prodrome des anaphylaktischen Shocks, das Kratzen, Putzen und Kauen, die Entleerung von Stuhl und Urin, konnten bei der Pankreatinvergiftung nur ausnahmsweise und angedeutet beobachtet werden. Es fehlt ferner bei der Pankreatinvergiftung die postanaphylaktische Eosinophilie.

Es bedarf wohl keiner besonderen Ausführung, daß diese formale Analogie auch auf die Vergiftung mit Wittepepton ausgedehnt werden kann. Mit Rücksicht auf die vollständige symptomatische Kongruenz zwischen der Pankreatinresistenz und Peptonresistenz, auf das Fehlen der Eosinophilie, das auch für die Peptonvergiftung zutrifft,[1] ist es vielleicht sogar näherliegend, diese Übereinstimmung in den Vordergrund zu stellen.

1) Schlecht, Verh. d. Deutsch. Kongr. f. innere Med. 1912, S. 418.

II. Ist die Pankreatinvergiftung eine Trypsinwirkung?

Der Beweis hierfür ist erforderlich, weil, wie bereits gesagt, der Einwand möglich ist, daß bestimmte Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte, die in Pankreatinpräparaten neben dem Ferment enthalten sein könnten, für die geschilderten toxischen Wirkungen verantwortlich zu machen wären. Es wurde versucht, den Beweis dadurch zu führen, daß geprüft wurde, ob die Toxizität sich verschiedenen Einwirkungen gegenüber gleich verhält, wie das tryptische Vermögen, ob sie thermolabil ist, erst mit der Aktivierung auftritt und durch genuines Serum zu hemmen ist.

Tabelle 10.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangstemper.	Intraven. Injektion in ccm	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Ausgang
			Pankreatin I, 10% aktiv			
1	270	38,1°	1,0	typisch schwer	30,7° nach 20 Min.	Tod n. 45 Min.
2	280	37,6°	0,5	»	30,1° nach 2 Std. 40 Min.	langsam erholt
			Pankreatin I, 10% durch Aufkochen inaktiviert			
3	280	38,0°	2,0	—	—	bleibt munter
4	250	38,0°	1,5	—	35,9° nach 20 Min.	»
			Pankreatin II, 10% aktiv			
5	350	38,3°	2,0	typisch schwer	—	Tod n. 3 Min.
6	350	38,2°	2,0	»	—	»
			Pankreatin II, 10% 15 Min. bei 70° inaktiviert			
7	300	38,6°	2,0	—	—	bleibt munter
8	280	38,6°	2,0	—	—	»

Tabelle 10 zeigt, daß die toxische Wirkung des Pankreatins in einem Präparat vollständig thermolabil ist (ein gleiches Verhalten weist Trockenpankreasextrakt nach Tabelle 11 auf), in dem zweiten nur zum größten Teil, da Tier 4 deutlich kollabiert. Es handelt sich bei der koktostabilen Restwirkung, wie die Geringfügigkeit und Inkonstanz beweist, um eine Nebenwirkung, die ich, wie Friedberger und Hartoch, am ehesten auf beigemengte Eiweißspaltprodukte beziehen möchte. In dem Verhalten gegenüber Erwärmung sind also toxisches und tryptisches Vermögen gleich.

Man kann allerdings die Inaktivierung des Trypsins schon bei niedrigerer Temperatur als den verwendeten, erzielen. Sie dauert dann aber länger, und es ist Gelegenheit zur Entstehung störender autolytischer Produkte gegeben. Deshalb wurden höhere Temperaturen gewählt, als nötig scheinen könnte.

Der Pankreassaft aus einer Pawlowschen Fistel beim Hunde ist bekanntlich ganz oder beinah inaktiv. Ich habe früher in einigen Versuchen[1]) Kaninchen und Hunden solchen Saft subkutan injiziert. Er ist vollständig wirkungslos. Aktiviert dagegen ruft er typische, hämorrhagische Gewebsnekrose hervor. Der zur Aktivierung benutzte Darmsaft erwies sich ebenfalls als indifferent.

Ich habe darauf verzichtet, auch die Allgemeinvergiftung durch Pankreassaft zu untersuchen. Um die Versuchsreihen gleichmäßig zu gestalten, wurde vielmehr der Einfluß der Aktivierung eingehender an Pankreaspräparaten geprüft. Da frisches Pankreas kein aktives Trypsin enthält, bei der Autolyse aber schnell große Fermentmengen frei werden, so ist diese Untersuchung leicht möglich, wie folgendes Beispiel zeigen möge:

Ein Rinderpankreas wurde frisch (2 Stunden nach der Schlachtung) durch eine Hackmaschine getrieben. Der Drüsenbrei wurde zur Hälfte sofort in einen Überschuß von Alkohol eingebracht, zur anderen Hälfte erst nach einer Autolyse von 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Zur Verhütung von Bakterienwachstum wurde hierbei reichlich Toluol zugesetzt und geschüttelt. Beide Drüsenhälften wurden weiter in der üblichen Weise durch wiederholte Alkohol-Ätherextraktion zu Trockenpankreas verarbeitet. Die beiden Präparate hatten ganz verschiedene Wirkungen. Die frische Drüse lieferte einen tryptisch sehr schwach, die autolytische dagegen einen sehr stark wirksamen Extrakt. (Verarbeitet man die Drüse sofort nach

1) a. a. O.

der Entnahme, so fehlt die tryptische Wirkung ganz.) Folgende Tabelle zeigt das Verhalten der beiden Präparate im Tierversuch:

Tabelle 11.

Extrakt I aus frischer Drüse. Extrakt II aus Drüse 24 Std. alt. Extraktion der Trockenpräparate mit Ringerlösung (1 : 10) 2 Std. bei 37°. Extrakt III = Extrakt II 40 Min. bei 70° inaktiviert.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Intravenöse Injektion in ccm	Akuter Shock	Tiefste Temperatur	Verlauf	Besondere Bemerkungen
					Extrakt I		
1	320	39,0°	3,0	—	37,0° nach 25 Min.	bleibt munter	—
2	320	39,1°	5,0	—	36,7° » 20 »	»	—
3	330	38,9°	5,0	—	38,3° » 20 »	»	—
					Extrakt II		
4	330	39,0°	1,0	sehr schwer	—	nach 3 Min. tot	Sektionsbefund typisch
5	360	39,4°	0,5	»	—	» 24 » »	»
6	330	39,3°	0,3	schwer	35,3° nach 55 Min.	langsam erholt	—
					Extrakt III		
7	340	39,2°	3,0	—	—	—	—
8	360	39,4°	3,0	—	—	—	—
9	350	39,1°	3,0	—	—	—	—
10	360	39,1°	5,0	—	—	—	—

Tryptisches und toxisches Verhalten gehen also auch bei der Aktivierung des Trypsins im Pankreas parallel. Um eine Giftigkeit von Eiweißkörpern oder tryptischen Spaltprodukten kann es sich hier nicht handeln. Sonst müßte die Wirkung bei ersteren von vornherein vorhanden, bei letzteren thermostabil sein.

Zur Untersuchung der hemmenden Serumwirkung wurde atoxisches Pferdeserum in bestimmten Mengenverhältnissen mit Pankreatinlösung gemischt. Zu Kontrollen wurde zu gleichen Mengen derselben Pankreatinlösung Ringersche Flüssigkeit oder das Serum des Hauptversuchs nach Inaktivierung verwendet. Verschiedene Pferdesera entgifteten nicht gleich stark. Die Entgiftung entspricht der Höhe des antitryptischen Titers.

Tabelle 12.

Pankreatin 5% + Pferdeserum intravenös. Zu Kontrollen Pankreatin + Ringerlösung.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Anfangs-temperatur	Intravenöse Injektion in ccm	Initialer Shock	Tiefste Temperatur	Fieber bis	Verlauf
1	300	37,9°	1,0 Pankr. + 3,0 Ringer	sehr schwer	—	—	Tod n. 40 Min.
2	290	37,6°	1,0 Pankr. + 2,0 Ringer	»	32,8° nach 55 Min.	—	nach 3 Std. 40 Min. erholt
3	250	38.5°	1,0 Pankr. + 2,0 Ser.	—	36,7° nach 15 Min.	—	rasch erholt
4	310	38 4°	1,0 Pankr. + 3,0 Ser.	—	37,1° nach 15 Min.	40,3° nach 2 Std. 40 Min.	—
5	290	38,7°	1,0 Pankr. + 2,0 Ser.	zweifelh. Sympt.	37,0° nach 15 Min.	40,3° nach 2 Std. 30 Min.	—
6	290	38,4°	1,0 Pankr. + 2,0 Ser.	—	36,8° nach 20 Min.	—	—
7	290	37,8°	1,0 Pankr. + 3,0 Ser.	—	—	39,6° nach 2 Std. 20 Min.	—
8	290	38,4°	2,0 Pankr. + 2,0 Ser.	sehr leicht	34,9° nach 3 Std. 25 Min.	—	am nächsten Morgen tot
9	310	38,4°	2,0 Pankr. + 2,0 Ser.	zweifelh. Sympt.	37,0° nach 25 Min.	—	—

Tabelle 13.

Pankreatin 10 % + Pferdeserum intravenös. Zu Kontrollen Pankreatin + Ringerlösung.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Intravenöse Injektion in ccm	Initialer Shock	Anfangstemper.	Tiefste Temperatur	Verlauf
1	330	0,5 Pankr. + 1,5 Ringer	deutlich leicht	39,1°	38,3° nach 15 Min.	rasch erholt
2	330	0,5 Pankr. + 1,5 Ser.	angedeutet	38,7°	38,6° nach 15 Min.	—
3	340	0,5 Pankr. + 2,5 Ringer	deutlich	38,8°	36,2° nach 15 Min.	rasch erholt
4	340	0,5 Pankr. + 2,5 Ser.	—	39,0°	38,5° nach 20 Min.	bleibt munter
5	350	0,75 Pankr. + 3,75 Ringer	sehr schwer	38,6°	—	n. 40 Min. tot
6	350	0,75 Pankr. + 3,75 Ser.	—	38,7°	—	bleibt munter
7	290	1,0 Pankr. + 5,0 Ringer	schwer	39,1°	36,2° nach 45 Min.	erholt
8	290	1,0 Pankr. + 5,0 Ser.	—	38,7°	37,8° nach 10 Min.	bleibt munter
9	315	0,7 Pankr. + 3,5 Ringer	schwer	39,1°	36,3° nach 20 Min.	erholt
10	305	0,7 Pankr. + 3,5 Ser.	—	38,6°	37,8° nach 15 Min.	bleibt munter

Tabelle 14.

Pankreatin 10 % + Pferdeserum. Zu Kontrollen Pferdeserum 3 Std. bei 60° inaktiviert. Injektion eines Gemisches von 8 Serum : 5 Pankreatin.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Initialer Shock	Anfangstemper.	Tiefste Temperatur	Verlauf
1	330	2,5 aktiv	deutlich mäßig schwer	38,2°	33,6° nach 30 Min.	nach 4 Std. 40 Min. erholt
2	300	2,5 inaktiv	sehr schwer	38,5°	—	nach 30 Min. tot
3	330	2,0 aktiv	sehr leicht	38,5°	33,7° nach 55 Min.	nach 3 Std. 50 Min. erholt
4	350	2,0 inaktiv	sehr schwer	39,1°	—	nach 3 Std. 50 Min. tot

Fortsetzung von Tabelle 14.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Initialer Shock	Anfangstemper.	Tiefste Temperatur	Verlauf
5	310	1,8 aktiv	—	39,1°	37,6° nach 10 Min.	keine Symptome
6	315	1,5 inaktiv	sehr schwer	38,6°	—	nach 30 Min. tot
7	370	1,5 aktiv	—	38,1°	37,5° nach 10 Min.	bleibt munter
8	350	1,5 inaktiv	sehr schwer	38,7°	—	nach 35 Min. tot

Aus den Tabellen geht die schützende Wirkung genuinen Serums ohne weiteres hervor. Der Schutz erstreckt sich auf den akuten wie den chronischen Shock, ausgesprochener allerdings auf den ersten (vgl. Tabelle 12, Tier 3, 6, 8; Tabelle 14, Tier 3).

Für die lokale Reaktion gilt dasselbe wie für die Allgemeinvergiftung. Sie fehlt bei Verwendung inaktivierter und inaktiver Pankreatinlösungen und wird durch Zusatz von genuinem Serum aufgehoben.

Diese Versuchsergebnisse sind wohl kaum anders zu deuten, als daß tatsächlich das Trypsin den toxisch wirksamen Faktor der tryptischen Präparate darstellt. Hinzu kommt, daß nicht nur die Pankreatine verschiedener Tierarten — Rind, Hund, Schwein, Pferd — in ihrer Toxizität keine Unterschiede zeigen, sondern daß auch proteolytische Pflanzenfermente Giftwirkungen besitzen wie Pankreasextrakte. Friedberger und Hartoch haben bei Einspritzung von Papayotin anaphylaktische Erscheinungen gesehen. Ich habe mich bei subkutaner Injektion von Papayotin und Takadiastase am Kaninchenohr überzeugt, daß beide hämorrhagische Nekrose machen, wie die Pankreaspräparate. Bei Takadiastase sind allerdings wegen der relativ geringen, proteolytischen Kraft stärkere Konzentrationen nötig. In diesen heterogenen Substanzen, denen nur die proteolytische Komponente gemeinsam ist, an eine zufällige, andersartige Beimengung zu denken, ist wohl kaum angängig.

Das Resultat der Untersuchungen besteht also in dem Nachweis, daß das Trypsin bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Einspritzung Symptome macht, die mit denen der soge-

nannten Peptonvergiftung und der anaphylaktischen sehr weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Zum Schluß seien noch einige Folgerungen und Ausblicke angeschlossen. Die akute Pankreatitis des Menschen charakterisiert sich, abgesehen von den abdominalen Erscheinungen, klinisch durch eine rasch fortschreitende, bei spontanem Verlauf meist tödlich endende Prostration und Zirkulationsschwäche, pathologisch-anatomisch durch eine hämorrhagische Gewebsnekrose.

Nach Chiari faßt man die Gewebsnekrose als einen Autodigestionsprozeß auf. Die Richtigkeit dieser Ansicht findet durch die mitgeteilten Versuchsergebnisse eine Bestätigung.

Wie eingangs bemerkt, sehen v. Bergmann und Guleke[1]) als Ursache der schweren Allgemeinerscheinungen bei der Pankreatitis eine vom Pankreas ausgehende, allerdings nicht vom Trypsin abhängige Vergiftung an. Auch diese Ansicht kann insofern bestätigt werden, als tatsächlich nach intraperitonealer Injektion von Pankreatin eine schwere Allgemeintoxikation stattfindet, welche in ihren Grundzügen, in dem rasch fortschreitenden Kollaps mit Zirkulationsschwäche, mit der menschlichen Erkrankung übereinstimmt. Daß mannigfaltige Abweichungen zwischen dem experimentellen und spontanen Krankheitszustand vorhanden sind, ist begreiflich und scheint mir die prinzipielle Analogie nicht zu entwerten. Dagegen ist nach den eigenen Ergebnissen in dem Trypsin die Ursache der Vergiftung zu sehen. Es wäre höchstens — mit Rücksicht auf die Übereinstimmung der Symptome der Trypsin- und Wittepeptonvergiftung — die Entscheidung zu treffen, ob das Ferment oder Produkte seiner Wirkung das Gift selbst darstellen. Ich hoffe diese Frage später erledigen zu können.

Man bezieht im allgemeinen die Fähigkeit des Serums, das Trypsin in vitro zu hemmen, auf ein Antiferment, das schon unter physiologischen Verhältnissen als Reaktionsprodukt auf resorbierte tryptische Fermente gebildet wird. Man hat versucht, diese Ansicht durch Erzeugung von Antitrypsin auf immunisatorischem Wege und durch den Nachweis eines Trypsinschutzes im Tierexperiment zu stützen. So hat Achalme[2]) bei Meerschweinchen nach wiederholter Vorbehandlung mit einem Pankreatin die Nekrosen bei subkutaner Injektion ausbleiben sehen und zugleich im Serum eine Erhöhung des antitryptischen Titers gefunden. v. Bergmann und Guleke[3])

1) Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
2) Annales Pasteur 1901.
3) a. a. O.

dagegen haben zwar bei Hundeversuchen auch eine erhöhte Resistenz festgestellt, nicht aber die entsprechende Steigerung der antitryptischen Kraft des Serums. Aus den eigenen Untersuchungsergebnissen möchte ich deshalb die Frage ableiten, ob die Immunitätserscheinungen, welche die genannten Untersucher beobachtet haben, nicht Ausdruck einer unspezifischen Resistenzerhöhung gewesen sind. Die Überlegung ist um so mehr berechtigt, als die Immunisierung gegen Trypsin bisher nur an Tieren, welche das Phänomen der sogenannten Peptonresistenz zeigen, mit positivem Erfolg vorgenommen worden ist, nämlich an Hunden und Meerschweinchen. Eine Beachtung des antitryptischen Titers in solchen Versuchen, mit denen ich noch beschäftigt bin, muß hierüber Aufklärung bringen.

XX.

Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kyoto.

Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf das überlebende Säugetierherz.

Von

Yas. Kuno.

(Mit 1 Kurve im Text und Tafel II.)

Vergleichende Versuche über die Wirkung der einwertigen Alkohole sind an verschiedenem Material angestellt worden. Abgesehen von wenigen Ausnahmen stimmen die Resultate dieser Versuche untereinander überein, und zwar wirken die Alkohole um so stärker, je höheren Siedepunkt sie haben. Darauf begründet sich das Richardsonsche Gesetz.

In den letzten Jahren sind mehrere Abhandlungen über dieses Thema aus der Schule Grützners veröffentlicht worden. Die Autoren haben bei ihren Versuchen verschiedene überlebende Organe verwendet, Räther[1]) arbeitete an sensiblen Nerven und ihren Endorganen, Efron[2]) und Breyer[3]) an motorischen Nerven, Breyer[3]) an Flimmerepithel, Fühner[4]) an Eiern des Seeigels, Blumenthal[5]) und später auch Verzár[6]) an Muskelfasern. Die Ergebnisse all dieser Beobachter

---

1) Räther, Über die Wirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf sensible Nerven und Nervenendigungen. Innaug.-Dissertation, 1905.

2) Efron, Beiträge zur allgemeinen Nervenphysiologie. Pflügers Archiv, Bd. 36, S. 467, 1885.

3) Breyer, Über die Wirkung verschiedener einatomiger Alkohole auf das Flimmerepithel und die motorische Nervenfaser. Pflügers Archiv Bd. 99, S. 481, 1903.

4) Fühner, Pharmakol. Studien an Seeigeleiern. Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 51, S. 1, 1904.

5) Blumenthal, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Pflügers Archiv Bd. 62, S. 513, 1896.

6) Verzár, Über die Wirkung von Methyl- und Äthylalkohol auf die Muskelfaser. Pflügers Archiv Bd. 125, S. 398, 1909.

(nur das von Blumenthal ausgenommen) bestätigten das Richardsonsche Gesetz. Blumenthal hatte gefunden, daß Methylalkohol giftiger wirkt als Äthylalkohol, doch hat Verzár später denselben Versuch wiederholt und nachgewiesen, daß die Ergebnisse Blumenthals auf Verunreinigungen des dabei angewandten Methylalkohols zurückzuführen waren.

Dold[1]) ist meines Wissens bisher der einzige, der sich mit der Wirkung der einwertigen Alkohole auf das Herz beschäftigte. Bei seinen Versuchen hat er ausgeschnittene Froschherzen als Versuchsmaterial benutzt. Er hat sie entweder in der alkoholhaltigen Ringerschen Lösung suspendiert oder mit derselben gespeist, und die Zeit festgestellt, in der das Herz durch die Wirkung des Alkohols zum Stillstand gebracht wurde; aus diesen Zeiten bestimmte er die Giftigkeit der verschiedenen einwertigen Alkohole. Nach Dolds Resultaten ergeben sich für das Verhältnis der Giftigkeit der verschiedenen einwertigen Alkohole folgende Werte:

Methylalkohol	1,
Äthylalkohol	$1^1/_3$,
Propylalkohol	2,
Butylalkohol	6,
Amylalkohol	35.

Eigene Versuche. Es schien mir lohnend, die Wirkung der verschiedenen einwertigen Alkohole nunmehr auch an Warmblüterherzen zu vergleichen. Für diese Versuche wurden isolierte Kaninchenherzen verwendet. Meine Versuchsanordnung stimmt mit der bei meinen früher publizierten Versuchen überein; die Herzen wurden mit dem etwas abgeänderten Wohlgemuthschen Apparat durchspült, der drei Reserveflaschen hatte: die eine zur Aufnahme der normalen Lockeschen Lösung und die beiden anderen für zwei verschiedene Alkohole oder für zwei verschieden konzentrierte Lösungen eines bestimmten Alkohols. Die Alkohole, die bei meinen Versuchen angewandt wurden, waren Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol. Alle wurden als Normallösung bereit gehalten und als solche miteinander verglichen. Die Tätigkeit der Herzen wurde mittels der Suspensionsmethode dauernd graphisch registriert.

Die Methode, die Zeiten festzustellen, in denen Herzen durch gleichkonzentrierte Lösungen verschiedener Gifte zum Stillstand gebracht werden, konnte ich deshalb nicht anwenden, weil die durchspülten,

1) Dold, Über die Wirkung des Äthylalkohols und verwandter Alkohole auf das Froschherz. Pflügers Archiv Bd. 112, S. 600, 1906.

überlebenden Säugetierherzen nicht lange genug mit konstanter Stärke schlugen, sondern eine allmähliche Abnahme der Hubhöhen zeigten. Außerdem konnten die Herzen meist nicht lange genug überlebend erhalten werden, um die Wirkung schwach konzentrierter Giftlösungen zu studieren, die nur langsam — etwa nach mehreren Stunden — zum Stillstand des Herzens führen. Wir sind also bei solchen Versuchen am Säugetierherz darauf angewiesen, nur jene Giftwirkungen zu untersuchen, die sich in relativ kurzen Zeiten abspielen. Für meine Versuche habe ich verschieden starke Alkohollösungen in Bereitschaft gehalten, die mit den der Lockeschen Lösung entsprechenden Salzmengen versetzt waren. Indem ich mit diesen Lösungen die Herzen durchspülte, bestimmte ich einerseits die Konzentration der Alkohollösungen, durch die der Herzschlag in wenigen Sekunden zum Stillstand gebracht wurde, andererseits jene Konzentration, die auf den Herzschlag eine eben merkliche Wirkung ausübte. Die hierbei erzielten Resultate sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Über die Wirkung des Äthylalkohols habe ich schon in meiner früheren Abhandlung[1]) Einzelheiten mitgeteilt und sehe deshalb davon ab, sie hier zu wiederholen.

Jede Tabelle entspricht einem Versuch an einem Herzen. Die Vertikalstäbe geben an: 1. Die Durchspülungsflüssigkeiten (z. B. M $^1/_{30}$ = $^1/_{30}$ norm. Methylalkohol, L = Lockesche Lösung), 2. die Dauer der künstlichen Durchströmung, vom Beginn des Versuches an gerechnet, 3. die Schlaghöhe des Herzens in Millimetern, gemessen an der verzeichneten Kontraktionskurve, 4. die Schlagfrequenz des Herzens und 5. die pro Minute aus den Coronarvenen ausfließende Flüssigkeitsmenge in ccm.

Tabelle 1.

Methylalkohol $^1/_{30}$ und $^1/_5$ Normallösungen.

Durchströmungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm.	Schlag-frequenz pro Min.	Ausströmungs-menge pro Min. in ccm
L	7—9	20	116	16
M $^1/_{30}$	9—10	20—16	100	14
»	10—12,5	16—17,5	94	14
L	12,5—14	18—23	104	nicht gemessen

1) Kuno, Über die Wirkung des Äthylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz. Archives internationales de pharmacodyn. et de thérap. Vol. 22, p. 355, 1912.

Fortsetzung von Tabelle 1.

Durchströmungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlag-frequenz pro Min.	Ausströmungs-menge pro Min. in ccm
L.	14 – 17	23 – 25,5	104	14
M 1/30	17—18	25,5—18	92	nicht gemessen
»	18—20	18—17	90	14
L	20—21	17—26,5	106	nicht gemessen
»	21 - 24	26,5—25	104	13
M 1/5	24—25	25 – 7,5	84	nicht gemessen
»	25—25,5	7,5—4	92	»
L	25,5—26,5	5 14,5	102	»
»	26,5—28	14,5 – 18	98	»
»	28—31	18—14	94	»

Tabelle 2.

Methylalkohol 1/40 und 1/4 Normallösungen.

Durchströmungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	0—1	34	190	
M 1/40	1—2	34—27,5	180	
L	2—5	27.5—30	170	
M 1/40	5—6	28,5 – 26	168	
»	6—7	26—25	164	
L	7—8	26 – 32	174	
»	8 – 12	32 – 37	174	
M 1/40	12—13	37,5—31	166	
»	13 14	31	162	
L	14—14,5	32—37	nicht auszählbar	
»	14.5 - 17	37—39—37	»	
M 1/4	17—17.5	38 – 5	»	
»	17.5—19	5—3—8	176	
L	19—19,5	10—33	—	
»	19,5 - 20,5	33—35	194	
»	20.5—22,5	—	—	nicht registriert
L	22,5 – 24	24 21	170	
M 1/4	24 24,5	21—1,5	—	
»	24,5—25	1,5	183	
L	25—26	2—19	212	
»	26—28	19—21—15	188	

Tabelle 3.
Methylalkohol $^1/_3$ Normallösung.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	1—3	34—29	22	
»	3 5	29	19	
M $^1/_3$	5—5,5	29—6	nicht gemessen	
»	5,5—6	6—10	58	
»	6—8	nicht auszählbar	78	Herzschläge sehr unregelmäßig. Nicht genau festzustellen.
L	8—9	10—40(?)	46	»
»	9 · 10	40 - 30	34	
»	10—12	30—25	30	
M $^1/_3$	12—12$^1/_3$	25—1,5	nicht gemessen	
»	12$^1/_3$—13	1,5—3	44	
»	13—14	3—6	42	
L	14—15	6—22	31	
»	15—17	22—24—18	30	

Tabelle 4.
Methylalkohol $^1/_{50}$ und $^1/_2$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	2—2,5	28	202	
M $^1/_{50}$	2,5—3,5	28—23,5	182	
L	3,5—6	23—18	186	
M $^1/_{50}$	6—7	19—16	174	
L	7—8,5	16—15,5	172	
M $^1/_{50}$	8,5—11	15	166	
L	11—13	16—18	170	
M $^1/_{50}$	13—14	18—17,5	166	
L	14—15	19—20	166	
»	15—17	—	—	Registrierung abgestellt.
»	17—17,5	20	165	
M $^1/_{50}$	17,5—19	21—19,5	157	
L	19—22,5	19—18	156	
M $^1/_2$	22,5—23	19—0	nicht auszählbar	
L	23—24	0—18	156	
»	24—26	18—20—18	158	
M $^1/_2$	26—26,5	19—0	nicht auszählbar	
L	27—28	0—30	216	
»	28—30	30—17	162	

Tabelle 5.
Äthyl- und Methylalkohol $^{1}/_{20}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.
L	1—1,5	14—12	134
A	1,5—2,5	12—10	134
»	2,5—4	10—9	144
M	4—5	9	142
L	5—6	9—10	134
»	6—9	10—11	130
A	9—10	11,5—10	132
M	10—11	10—9	120
A	11—12	9—8	115
M	12—13	8—7,5	108

Tabelle 6.
Methyl- und Äthylalkohol $^{1}/_{10}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	0—2	22	168	nicht gemessen	Ausströmungsmenge von 30 Sek. auf 1 Min. umgerechnet.
M	2—3	22—12	162	»	
»	3—4	12—14	146	»	
»	4—5,5	14—13	142	30	
»	5,5—7	13—11	140	28	
A	7—8,5	—	—	—	Infolge der Druckveränderung Ergebnis ungenau.
»	8,5—10	10	132	32	
»	10—11	9—7	140	31	
M	11—12	7—4,5	154	36	
»	12—13,5	4	165	30	
A	13,5—15	4	150	28	
»	17	5	—	—	
L	17—18	—	—	—	Deutlich. Alternans.
»	18—19	10—7	183	23	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
»	20—22	32	186	24	
A	22—23	31—19	186	24	
L	23—24	20—29	180	21	
»	24—27	29—25	178	24	
M	27—28,5	25—11	180	26	
L	28,5—30	15—28	180	nicht gemessen	

Tabelle 7.
Propylalkohol $^1/_{30}$ und $^1/_{300}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.
L	0–2	19–16	156
P $^1/_{300}$	2–4	16–15,5	162
L	4–7	15,5–16	148
P $^1/_{30}$	7–7,5	17–8	140
»	7,5–8,5	8–6	148
L	8,5–9,5	6–20	146
»	9,5–13,5	20–22–18	128
P $^1/_{30}$	13,5–14	18–10	nicht auszählbar
»	14–15,5	10–7–8	126
L	15,5–17	8–21	120

Tabelle 8.
Propylalkohol $^1/_{100}$ und $^1/_{200}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	3–4	21,5–19	206	
P $^1/_{200}$	4–5	19–16	200	
L	5–6,5	16–17	186	
P $^1/_{200}$	6,5–8	16	176	
L	8–9	17–20	178	
»	9–13	20–22–21	174	
P $^1/_{100}$	13–15	21–21,5–13,5	158	
L	15–24	—	—	Kontraktionen sehr unregelmäßig
»	24–25	21–22	204	fast regelmäßig
P $^1/_{100}$	25–26	23–14	200	
L	26–26,5	13–12	nicht auszählbar	
»	26,5–	—	—	wieder sehr unregelmäßig

Tabelle 9.
Propylalkohol $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	0–1	45–42	174	
P $^1/_{100}$	1–1,5	41–32	180	
L	1,5–2,5	32–31	174	
P $^1/_{100}$	2,5–3	30–23	164	
L	3–5	23–20	150	
»	5–7	20–18	140	
P $^1/_{50}$	7–8	18–10	142	
P $^1/_{100}$	8–9	—	—	Alternans
L	9–13	17–13	138	regelmäßig

Tabelle 10.

Propylalkohol $^1/_{20}$ und $^1/_{15}$ Normallösungen.

Durch-strömungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungs-menge pro Min. in ccm
L	2—3	29—25	122	nicht gemessen
P $^1/_{20}$	3—$3^1/_3$	26—7	nicht auszählbar	»
»	$3^1/_3$—4,5	7—9	130	28
L	4,5—5,5	9—23	136	14
»	5,5—10	23—18,5	128	10
P $^1/_{15}$	10—10,5	19—Minimal	136	16
L	11—13	Minimal—26	138	10
»	14—17	26—30	126	nicht gemessen
»	17—19	nicht registriert		
»	19—21	24—23	124	12
P $^1/_{15}$	21—21,5	23—5	126	nicht gemessen
»	21,5—23,5	5—1—3	162	14
L	23,5—24,5	4—30	164	9
»	24,5—27	30—28	134	11
P $^1/_{15}$	27—28	28—2	134	14
»	28—28,5	2—4	144	nicht gemessen
L	28,5—30,5	4—30	146	9
»	30,5—32	30—24	135	7
P $^1/_{15}$	32—33	24—3	144	8
»	33—34	3—3,5	140	10
L	34—35	3,5—20	152	7

Tabelle 11.

Propylalkohol $^1/_{10}$ Normallösung.

Durch-strömungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungs-menge pro Min. in ccm
L	19—20	16	130	28
P $^1/_{10}$	20—21	19—0	122	32
L	21—22	0—18	140	22
P $^1/_{10}$	22—23	20—Minimal	130	28
»	23—24	Minimal	—	27
L	24—26	Minimal—17	—	22

Tabelle 12.

Butylalkohol $^1/_{250}$ und $^1/_{500}$ Normallösungen.

Durchströmungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungs-menge pro Min. in ccm
L	0--2	45 40	146	19
B $^1/_{500}$	2–3,5	39–30	144	24
L	3,5–6	29–28	144	11
B $^1/_{500}$	6–7,5	28–25	144	12
L	7,5–10	25–27	140	10
»	11–12,5	30	136	10
B $^1/_{500}$	12,5 14	32–31	132	10
L	14–15	31,5–31	132	nicht gemessen
B $^1/_{250}$	15–16	31–29	126	10
L	20–21	29	136	nicht gemessen
B $^1/_{250}$	21–23	30–25	136	»
L	23–24 5	37–31	132	»
B $^1/_{250}$	24,5–25.5	32–25	132	»
L	25,5–27,5	26–30	130	»

Tabelle 13.

Butylalkohol $^1/_{300}$ und $^1/_{400}$ Normallösungen.

Durchströmungs-flüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	5–6	17	160	
B $^1/_{300}$	6–8	17–16	168	
L	8–11	17–22	160	
B $^1/_{300}$	11–15	22–19	162	
L	15–17	20–22	160	
B $^1/_{400}$	17–18,5	22–19	160	
L	18,5–20,5	19,5–20,5	160	
»	20,5–22	—	—	nicht registriert
»	22–24	22–23,5	152	
B $^1/_{400}$	24–25,5	24–21	150	
»	25.5–30	21–22,5	144	

Tabelle 14.

Butylalkohol $^1/_{100}$ und $^1/_{50}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	1—4	47—42	148	
»	4—7	42—32	152	
B $^1/_{100}$	7—8	32—16	154	
»	8—8,5	16—15	nicht auszählbar	
L	8,5—9,5	15—21	158	
»	9,5—15	21—15	156—140	
B $^1/_{100}$	15—16	15—10	132	
L	16—19	11—5,5	132	
B $^1/_{50}$	19—20	5,5—Minimal	114	Darauf Durchströmung mit Locke-scher Lösung. Herzschlag wird anfangs ein wenig größer, setzt aber bald ganz aus.

Tabelle 15.

Butylalkohol $^1/_{30}$ und $^1/_{40}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	1—3	30—26	156	15	
B $^1/_{40}$	3—3,5	26—15	nicht auszählbar	nicht gemessen	
»	3,5—4	15—13	158	48	
»	4—5	13—10	166	16	
L	5—6	10—17	158	9	
»	6—16	—	—	—	nicht registriert
»	16—17	23—23,5	136	11	
B $^1/_{30}$	17—17,5	24—14	136	15	
»	17,5—19	14—12—14	152	15	
L	19—20,5	15—31	150	11	

Tabelle 16.
Butylalkohol $^1/_{15}$ und $^1/_{30}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	0–3	32—24	145	25—22	
B $^1/_{15}$	3—$3^1/_6$	30–4	nicht auszählbar	nicht gemessen	
»	$3^1/_6$—$3^2/_3$	4—Minimal	154	37	
L	$3^2/_3$—5	—	—	11	Schlaghöhe wird deutl. größer, aber unregelmäßig, daher nichts Genaues festzustellen
»	5–8	17—27–25	168	16–15	
B $^1/_{15}$	—	—	—	45	Nach 20 Sek. steht das Herz still
»	—	0	0	45	
L	—	—	—	7	Kontraktionen sehr unregelmäßig
»	20—21	33—31	150	12	
B $^1/_{15}$	21—22	32—Minimal	146	36	
L	24—24	Minimal—29	148	8	
»	24—27	29—34—30	132	12	
B $^1/_{30}$	27—29	30–20	132	20	

Tabelle 17.
Amylalkohol $^1/_{1500}$ und $^1/_{2000}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	3—4,5	30	16	
Am $^1/_{2000}$	4,5–5,5	30–25	18	
»	5,5–6,5	25—24	18	
L	6,5—8,5	24—30	16	
»	8,5—10	30–38	22	Die Kontraktionen werden allmählich größer
»	10–11	38–44	24	
Am $^1/_{2000}$	11—12,5	49—42—49	26	
L	12,5—14	51—58—53	22	
Am $^1/_{1500}$	14—14,5	54–28	24	
L	15—16	30—41	10	
»	16—17	41—37	nicht gemessen	

Tabelle 18.

Amylalkohol $^{1}/_{1000}$ und $^{1}/_{200}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	—	—	—	13	Durchströmung vorgenommen. Herztätigkeit tritt jedoch nicht ein. Die Lösungen mehreremal gewechselt und die Ausströmungsmenge gemessen
Am $^{1}/_{1000}$	—	—	—	19	
»	—	—	—	16	
»	—	—	—	16	
L	—	—	—	13	
»	—	—	—	13	
Am $^{1}/_{200}$	—	—	—	24	
»	—	—	—	21	
»	—	—	—	19	
L	—	—	—	13	
»	—	—	—	13	Herztätigkeit tritt ein
»	30	24	156	16	
Am $^{1}/_{200}$	30–31	25—8	154	21	
»	31–32	8—10	170	18	
L	32—33	10—28	nicht auszählbar	nicht gemessen	
»	33—34	28	188	11	

Tabelle 19.

Amylalkohol $^{1}/_{1000}$ und $^{1}/_{200}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	9—10	13,5	nicht gemessen	
Am $^{1}/_{1000}$	10–12	13,5—11	»	
L	12—14	13—16	»	
Am $^{1}/_{1000}$	14–16	16—12,5	»	
L	16—18	12,5—16	»	
Am $^{1}/_{200}$	18—$18^{3}/_{4}$	16–0	»	
L	$18^{3}/_{4}$—21	0—22,5	»	
»	21—34	—	»	13 Min. Registrierung abgestellt
»	34–36	22–19	»	
Am $^{1}/_{200}$	35–36	19–3	»	
L	36—39	3—18	»	
»	39–40	—	11	Kontraktionen werden sehr unregelmäßig
»	40–42	—	11	
Am $^{1}/_{200}$	42—43	—	15	
»	43–44	—	13	
L	44–45	—	7	

Tabelle 20.

Amylalkohol $^1/_{600}$ und $^1/_{150}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Ausströmungsmenge pro Min. in ccm	Bemerkungen
L	3—5	48—28	18	
»	5—8	28	12,8	
Am $^1/_{600}$	8—10	30—23	10	
L	10—12	24—40	8	
»	12—14	40—35	8	
Am $^1/_{600}$	14—15	36—22	12	
»	15—18	22—20—22	12	
L	18—21	24—30—25	10	
Am $^1/_{150}$	21—22	26—10	12	
»	22—24	8—10	15	Leichter Alternans
L	24—25	10—28	7	
»	25—28	28—21	10	

Tabelle 21.

Amylalkohol $^1/_{500}$ und $^1/_{50}$ Normallösungen.

Durchströmungsflüssigkeiten	Zeit in Min.	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz pro Min.	Bemerkungen
L	0—2	40	178	
Am $^1/_{500}$	2—3	38 - 20	176	
L	3—5	19—35	174	
Am $^1/_{500}$	5—5,5	32—15	nicht auszählbar	
L	5,5—7	15—35	170	
»	7—10	35	168	
Am $^1/_{500}$	10—10,5	34—21	162	
L	10,5—11,5	22—35.5	182	
»	11,5—13,5	35,5—31	180	
Am $^1/_{50}$	—	—	—	15 Sek. nach der Wechselung der Durchströmungsflüssigkeit setzt die Herztätigkeit aus. Bei neuer Durchströmung mit der Lockeschen Lösung setzt sie nicht wieder ein.

Ein Vergleich der aus den obigen Tabellen sich ergebenden Resultate und der meiner früheren Versuche über die Wirkung des Äthylalkohols ergibt folgendes:

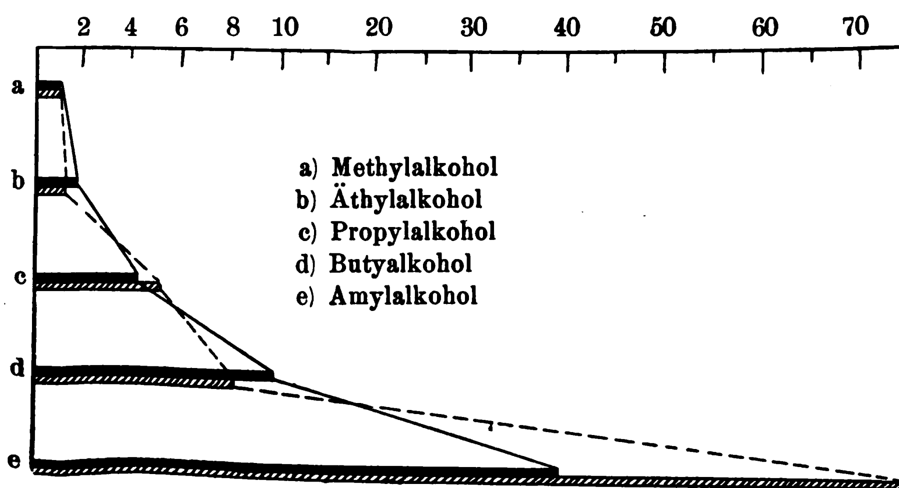
1. Die Giftigkeit der Alkohole. Wie ein Blick auf die Tabellen lehrt, wirken die Alkohole auf das Herz von Anfang an immer nur lähmend, doch ist die Wirksamkeit der untersuchten Alkohole sehr verschieden. Dies zeigt folgende Tabelle, in der die Alkoholkonzentrationen wieder in Bruchteilen der Normallösung angegeben sind.

	Methylalkohol	Äthylalkohol	Propylalkohol	Butylalkohol	Amylalkohol
1. Die den Herzschlag eben merklich beeinflussende Konzentration. .	$^1/_{40}$ — $^1/_{50}$	$^1/_{60}$	$^1/_{200}$	$^1/_{400}$ — $^1/_{500}$	$^1/_{1500}$ — $^1/_{2000}$
2. Die den Herzschlag in wenigen Sekunden stillstellende Konzentration	$^1/_2$	$^1/_2$	$^1/_{10}$	$^1/_{15}$	$^1/_{150}$

Aus der obigen Tabelle läßt sich die Giftigkeit der verschiedenen Alkohole, auf Methylalkohol als Einheit bezogen, wie folgt berechnen:

	Methylalkohol	Äthylalkohol	Propylalkohol	Butylalkohol	Amylalkohol
Nach 1 berechnet	1	$1^1/_3$	$4^2/_5$	10	39
Nach 2 berechnet	1	1	5	$7^1/_2$	75

Die Textfigur veranschaulicht diese Verhältnisse.



Wie schon oben erwähnt wurde, schlagen die ausgeschnittenen Säugetierherzen meist nicht lange genug normal, um ein und dasselbe Herz mit verschiedenen Alkoholen hintereinander zu durchspülen. Daher war ich gezwungen, für den Vergleich der Alkoholwirkungen verschiedene Herzen zu verwenden. Die nicht zu entscheidende Frage, ob die einzelnen Versuchsherzen einem bestimmten Alkohol gegenüber gleich resistent sind, und die (später noch zu besprechende) Gewöhnungsfähigkeit des Herzens an Alkohol erschweren dabei natürlich die Beurteilung meiner vergleichenden Versuche; doch sind die von mir festgestellten Differenzen der Giftwirkungen so bedeutend, daß diese Schwierigkeit keinen in Betracht kommenden Fehler bedingen kann.

Der Unterschied zwischen dem Wirkungsgrade des Methylalkohols und dem des Äthylalkohols ist nur gering. Dies beweisen z. B. die beiden in Tabelle 5 und 6 wiedergegebenen Versuche, welche speziell beweisend sind, weil sie die Wirkung dieser beiden Gifte an ein und demselben Herzen demonstrieren. Es sei besonders betont, daß ich den verwendeten Methylalkohol vor meinen Versuchen immer mittels fraktionierter Destillation gereinigt habe.

2. Der Einfluß auf die Herzfrequenz. Alkohole von nur geringer Konzentration wirken auf die Schlagfrequenz des Herzens fast gar nicht oder nur wenig verlangsamend. Stärkere Alkoholkonzentrationen verlangsamen die Schlagfrequenz meist deutlich; es wurden jedoch einige Fälle beobachtet, die dieser Regel wiedersprechen, so z. B. der Versuch mit Propylalkohol (Tabelle 10), bei dem die Herzfrequenz durch den Einfluß des Alkohols etwas erhöht wurde.

3. Der Einfluß auf die ausfließenden Mengen der Durchspülungsflüssigkeit. Die ausfließende Flüssigkeitsmenge stieg bei der Einwirkung stärkerer Alkoholkonzentrationen immer an, woraus wir schließen können, daß die Alkohole erweiternd auf die Koronargefäße wirken. Diese dilatatorische Wirkung scheint auch mit der Zunahme des Siedepunktes der verschiedenen Alkohole zu wachsen. Wie ich schon in meiner früheren Abhandlung ausgeführt habe, erweitert der Äthylalkohol die Koronargefäße bei einer Konzentration von 0,05 % und dann wieder bei Konzentrationen über 1,0 %. Der Amylalkohol dagegen erweitert die Koronargefäße sehr erheblich, ohne Rücksicht auf die Konzentration, wenigstens innerhalb des Konzentrationsbereiches, der bei meinen Versuchen in Betracht kam (also $^1/_{1500}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{600}$, $^1/_{200}$, $^1/_{150}$ Normallösung).

4. Die Gewöhnung des Herzens an Alkohol. Wenn man die Durchspülung ein und desselben Herzens mit einer gleichstarken

Alkohollösung mehrere Male wiederholt und dazwischen das Herz mit Lockescher Lösung bis zur normalen Tätigkeit wieder auswäscht, so bemerkt man, daß die Resultate der einzelnen Teilversuche nicht übereinstimmen, sondern daß die Wirkung des Alkohols immer geringer wird, je öfter der Durchspülungsversuch wiederholt wird. Auch bei einer einmaligen, länger währenden Durchspülung eines Herzens mit einer Alkohollösung bemerkt man meist, daß die anfangs starke Wirkung des Alkohols allmählich immer schwächer wird; so sieht man z. B., daß Herzen, die zu Beginn der Durchspülung mit Alkohol gelähmt wurden, sich während der fortgesetzten Durchspülung mit der gleichen Alkohollösung allmählich wieder bis zu einem individuell verschiedenen Grade erholen. Das gleiche gilt auch von der Wirkung der Alkohole auf die Koronargefäße: Die Zunahme der ausfließenden Flüssigkeitsmengen durch die Einwirkung des Alkohols ist bei der erstmaligen Applikation, und zwar speziell zu Beginn derselben, am deutlichsten, dann nimmt die Menge allmählich immer mehr ab, bleibt aber stets höher als während der Durchspülung mit reiner Lockescher Lösung. Diese Wirkung ist allen untersuchten Alkoholen gemeinsam.

Diese Beobachtungen werden durch die Kurven der Tafel illustriert. Die Zeitmarken über den Kurven entsprechen in allen 3 Figuren je 10 Sekunden, die Zahlen über den Zeitmarken geben die pro 30 Sekunden aus den Koronarvenen ausfließenden Flüssigkeitsmengen in Kubikzentimetern an. Alle 3 Kurven stammen von ein und demselben Herzen (Tabelle 10) und entsprechen der ersten, zweiten und vierten Durchspülung dieses Herzens mit $^1/_{15}$ n. Propylalkohollösung. In Fig. 1 sehen wir eine rasche Abnahme der Hubhöhen, die fast auf 0 absinken, die rasche Erholung bei der Waschung des Herzens mit Lockescher Lösung (L) und die charakteristische Veränderung der ausfließenden Flüssigkeitsmengen. Figur 2 zeigt bereits die Resistenz dieses Herzens gegenüber dem Propylalkohol gewachsen, und wir bemerken die noch während der Vergiftung eintretende, allmähliche Erholung. Bei dem Versuche, welcher in Figur 3 wiedergegeben ist, kommt das Herz bei der gleichen Alkoholkonzentration überhaupt nicht mehr zum Stillstand, sondern schlägt — wenn auch abgeschwächt — während der ganzen Versuchszeit fort.

Die oben mitgeteilten Versuchsergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die Wirkung der einwertigen Alkohole auf das Warmblüterherz wächst mit der Zunahme ihres Siedepunktes.

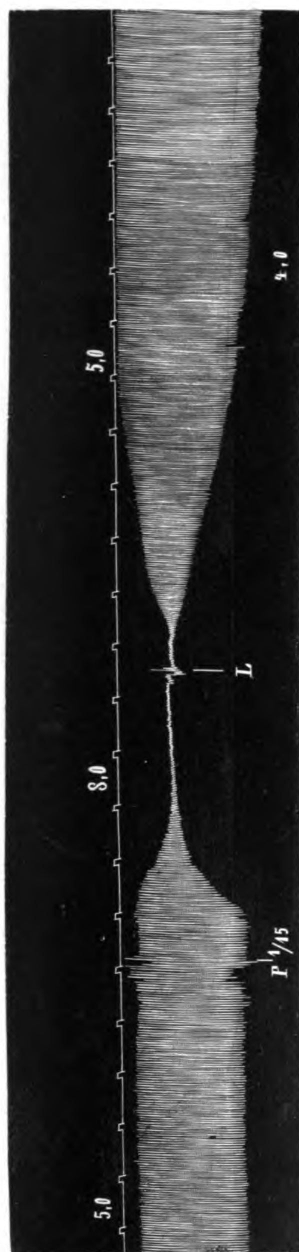


Fig. 1.

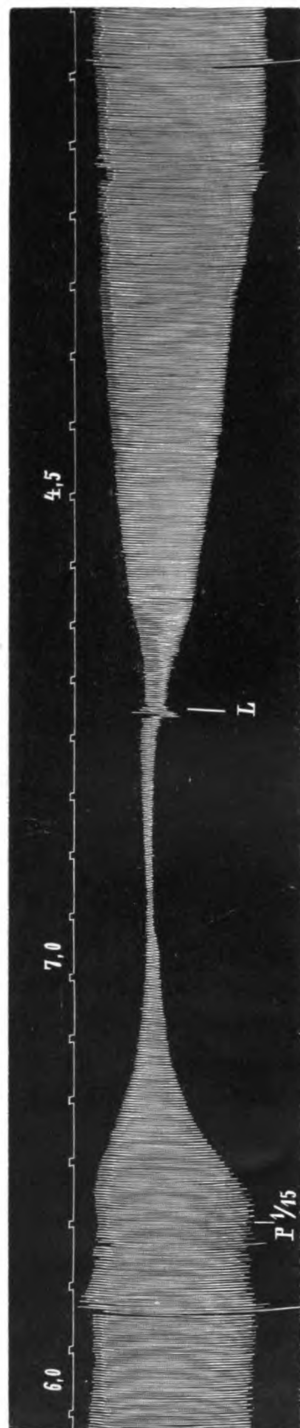


Fig. 2.

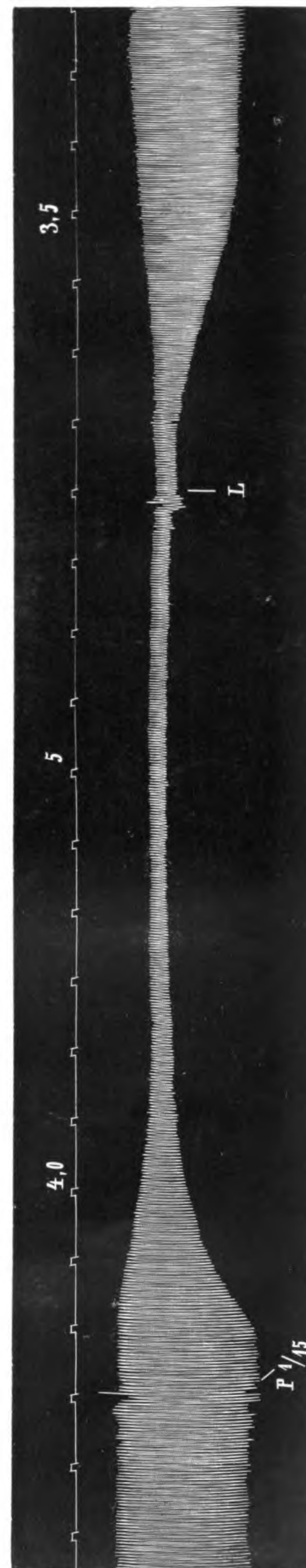


Fig. 3.

Kuno. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig. Richard Hahn (H. Otto), Leipzig.

2. Die Alkohole wirken auf das Herz niemals erregend, sondern immer nur lähmend.

3. Die Schlagfrequenz des Herzens wird durch höher konzentrierte Alkohollösungen meist — wenn auch nicht immer — herabgesetzt.

4. Auf die Koronargefäße wirken die Alkohole erweiternd. Diese Dilatation tritt um so deutlicher hervor, je höher der Siedepunkt des verwendeten Alkohols liegt.

5. Das Herz hat die Fähigkeit, sich leicht an Alkohole zu gewöhnen, so daß bei mehrmaliger Durchspülung eines Herzens mit Alkohollösungen und nachfolgender Auswaschung mit Lockescher Lösung die Wirkung jeder späteren Durchspülung geringer ausfällt als die der zeitlich vorangehenden.

Tafelerklärung.

Die Figuren der Tafel zeigen die Wirkung einer $^1/_{15}$ n. Propylalkohollösung auf ein überlebendes Kaninchenherz. Bei den Marken P. $^1/_{15}$ wurde die Giftlösung in die Koronargefäße eingelassen, bei den Marken L begann die Waschung mit Lockescher Lösung. Alle drei Kurven stammen von ein und demselben Herzen (Tabelle 10) und entsprechen der ersten, zweiten und vierten Durchspülung dieses Herzens mit der Alkohollösung. In Figur 1 sehen wir eine rasche Abnahme der Hubhöhen, die fast auf 0 absinken, die rasche Erholung bei der Waschung des Herzens und die Vermehrung der ausfließenden Flüssigkeitsmengen als Zeichen der dilatatorischen Wirkung des Alkohols auf die Koronargefäße. Figur 2 zeigt die Resistenz dieses Herzens gegenüber dem Propylalkohol gewachsen, und wir bemerken die noch während der Vergiftung eintretende allmähliche Erholung (Gewöhnung). Bei dem letzten Versuche (Figur 3) kommt das Herz bei der gleichen Alkoholkonzentration überhaupt nicht mehr zum Stillstand, sondern schlägt — wenn auch abgeschwächt — während der ganzen Versuchszeit fort. Ein Vergleich der drei Kurven zeigt die Gewöhnung des Herzens an den Alkohol in der Abnahme der Wirkung der gleichen Alkoholkonzentration bei mehreren aufeinanderfolgenden Durchströmungen.

XXI.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. M. Borst.

Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus.

Von
Dr. L. Wacker und Dr. W. Hueck.

IV.

Über den Cholesteringehalt des Blutes verschiedener Tiere und den Einfluß künstlicher Cholesterinzufuhr, besonders mit der Nahrung.

In den früheren Kapiteln dieser Arbeit[1]) hatten wir einen experimentellen Beweis dafür zu erbringen versucht, daß sich die Lipoide der Nebennierenrinde, insbesondere die Cholesterinfette, vom Blut aus beeinflussen lassen. Und zwar bewirkte eine Ab- oder Zunahme des im Serum enthaltenen Cholesterins eine entsprechende Ab- oder Zunahme dieser Fettsubstanz in den Nebennieren.

Um die Menge des Cholesterins im Serum zu bestimmen, hatten wir uns einer unvollkommenen Methode bedient. Vor allem hatten wir durch sie nur einen Aufschluß über die Menge des »freien« Cholesterins im Serum bekommen. Unsere nächste Aufgabe mußte es sein, mit der Windausschen Digitoninmethode auch das Blut auf seinen Cholesteringehalt chemisch zu untersuchen, und so die Köhlerschen Befunde zu bestätigen[2]). Wenn wir uns bei dieser Nachprüfung nur auf ganz wenige Versuche beschränkt haben, so geschah das aus folgendem Grunde: Im II. Kapitel unserer vorigen Mitteilung hatte uns die chemische — und die damit übereinstimmende mikroskopische — Untersuchung menschlicher Nebennieren zu dem Schluß geführt, daß bei Arteriosklerose, chron. Nierenleiden, Diabetes und während der Schwangerschaft die Nebennierenrinde sehr reich an

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 71, 1913, S. 373.

2) Das von Lifschütz sog. »Oxycholesterin« wollen wir in dieser Arbeit noch nicht berücksichtigen, weil über die quantitative Bestimmung dieser Substanzen zwischen Schreiber und Lifschütz Differenzen entstanden sind, zu denen wir erst nach Prüfung der vorliegenden Angaben Stellung nehmen müssen.

Cholesterinfetten, dagegen bei etwas länger bestehenden infektiösen, septischen oder pyämischen Prozessen, bei chron. ulcer. Karzinomen und Tuberkulosen in der Regel sehr arm an diesen Fetten sei. (Diese Beobachtungen sind in der Zwischenzeit noch erweitert worden)[1].

Es sind ferner inzwischen zahlreiche Untersuchungen von klinischer Seite erschienen, die sich mit dem Cholesteringehalt des Blutes während der verschiedensten Krankheiten befassen[2]. Besonders für einige Diabetesfälle und für die Schwangerschaft war der erhöhte Lipoidgehalt des Blutes, speziell die Erhöhung des Cholesterins schon länger bekannt, doch können wir auf Grund der neueren Untersuchungen auch noch über zahlreiche andere Krankheiten schon etwas sagen. Es hat sich nämlich gezeigt (um nur das Übereinstimmende herauszugreifen), daß insbesondere bei Arteriosklerose, Nephritiden, Diabetes (zumal bei azidotischen Formen) und während der Gravidität das Cholesterin des Blutserums vermehrt, bei Infektionen, kavernösen Phthisen und ulcer. Tumoren dagegen häufig vermindert ist. Die Parallele mit den oben erwähnten Nebennierenbefunden ist wohl augenfällig. Freilich bleibt im einzelnen noch viel aufzuklären: nicht in jedem Falle zeigten nämlich die Kranken die erwähnten hohen oder niederen Cholesterinwerte, manche sogar (je nach der Schwere, dem Fieberlauf usw.) mehr oder weniger gesetzmäßige Schwankungen. Auch wären genaue Paralleluntersuchungen zwischen intravitalem Cholesteringehalt des Blutes und dem postmortalen der Organe sehr wünschenswert. Doch erscheint uns ein Punkt schon jetzt wichtig: aus Untersuchungen, die wie die von Bürger und Beumer[3]) mit der Windausschen Methode ausgeführt sind, also genauen Einblick in die Menge von freiem und als Ester gebundenem Cholesterin gewähren, geht hervor, daß auch im menschlichen Blutserum die Cholesterinester die viel stärkeren Schwankungen zeigen, als das freie Cholesterin.

Also ähnlich, wie wir es für die Nebennieren fanden, wenn auch hier die Schwankungen an freiem Cholesterin noch bedeutend geringer zu sein scheinen, als im Blut.

Wenn wir nun an Hand dieser Befunde die Köhlerschen Versuche noch einmal betrachten, so wird sich ohne weiteres der Gedanke auf-

1) Weltmann, Zieglers Beitr. Bd. 56, 1913, S. 278; Landau, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 39, 1913, S. 546.

2) Wir verweisen nur auf: Bürger und Beumer, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 50, 1913, S. 112; Klinkert, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 820; Henes, Arch. f. klin. Med. Bd. 111, 1913, S. 122; Weltmann, Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, 1913, S. 874; Bauer und Skutezky, Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, 1913, S. 830. 3) a. a. O.

drängen, daß auch dort — wenn Köhler das freie Cholesterin im Serum vermehrt fand — das als Ester gebundene eine mindestens ebenso große, wenn nicht noch stärkere Vermehrung erfahren haben wird, und ebenso gegebenenfalls eine Abnahme. Es blieb vor allem nur der Nachweis zu führen, daß die von Köhler angewandte »hämolytische« Methode die Schwankungen im Gehalt an freiem Cholesterin auch wirklich richtig angegeben hatte. Wir haben zu dem Zweck das wichtigste seiner Experimente am Kaninchen noch zweimal wiederholt, nämlich durch kleine, in größeren Zwischenräumen wiederholte intravenöse Digitonininjektionen die Schutzkraft des Serums gegen die Digitoninhämolyse zu steigern. Dies gelang auch nach vier bis fünf Wochen (wir warteten, bis die Schutzkraft, genau wie in den Köhlerschen Versuchen, auf 0,3 gestiegen war, anstatt 0.6 beim gleichen Tier vor der Behandlung), das Tier wurde dann aus der Karotis entblutet, in dem gewonnenen Serum das Cholesterin mit der Digitoninmethode bestimmt und gleichzeitig ein hämolytischer Versuch angesetzt. Das Ergebnis war, daß das Serum 0,0386 an freiem und 0,0576 an gebundenem Cholesterin enthielt (gegen 0,020 frei und 0,0335 geb. Cholesterin im Normalen). Die chemische Methode hatte also ebenso wie die hämolytische Methode eine Erhöhung des freien Cholesterins auf das Doppelte ergeben. Man kann nun (da das Bindungsverhältnis von Digitonin und Cholesterin bekannt ist) auch aus der »hämolytischen« Methode den Gehalt an freiem Cholesterin berechnen und bekommt dann gut übereinstimmende Werte (0 0386 chemisch gefunden; 0,0405 berechnet). Dasselbe haben wir später für das Plasma und die Blutkörperchen von Fischen noch einmal durchgeführt und die gute Übereinstimmung bestätigt. Wir können also sagen: Die Bestimmung des Cholesterins im Blute mit der besten, uns heute zur Verfügung stehenden chemischen Methode ergibt eine Bestätigung der wohl allgemein anerkannten Ansicht, daß die Schutzkraft des Serums gegen die Saponinhämolyse und die Widerstandskraft der roten Blutkörperchen gegen diese Hämolyse beruhen auf ihrem Gehalt an freiem Cholesterin. Die Höhe dieser Kraft ist ein Maß für den Gehalt an freiem Cholesterin. Dagegen sagt sie gar nichts über den Gehalt an Cholesterinestern, der besonders im Serum größer zu sein pflegt, als der an freiem Cholesterin.

Wenn also damit die Richtigkeit der Köhlerschen Schlußfolgerungen bestätigt werden konnte, so war doch ebenso sicher, daß die von ihm benutzte Methode für unsere weiteren Untersuchungen unbrauchbar war. Und da wir neuerdings in dem von Autenrieth und Funk[1]) ausgearbeiteten Verfahren eine sehr bequeme Methode besitzen, um auch in kleinen (2 ccm) Blutmengen das gesamte Cholesterin zu bestimmen, so haben wir das sehr umständliche und letzten Endes auch unvollkommene »hämolytische« Verfahren völlig verlassen.

Um uns überhaupt eine Vorstellung von dem Blutcholesterin zu verschaffen, wollten wir zuerst folgende Fragen bearbeiten:

1. In welcher Form und welcher Verteilung (auf Serum, Fibrin und Blutkörperchen) kreist überhaupt Cholesterin im Blute?

1) Münchn. med. Wochenschr. Bd. 69, 1913, S. 1243.

2. Ist die Menge des Cholesterins eine konstante unter »normalen Verhältnissen«, oder haben Nahrung, Arbeit, Atmung u. dgl. einen Einfluß darauf?

Zuvor etwas über die Methodik: die im I. Kapitel unserer vorigen Mitteilung angeführte Methode der Verreibung des Ausgangsmateriales mit Gips haben wir beim Blute als zu zeitraubend erkannt. Man kommt mit folgendem, bekannten Verfahren viel schneller zum Ziele: Das Serum, oder auch das gesamte Blut, wird in der Wärme (etwa 50—70°) mit der vier- bis fünffachen Menge 95 % igem Alkohol einige Stunden stehen gelassen, filtriert, der Filterrückstand abermals in der gleichen Weise mit Alkohol behandelt, wieder filtriert und dann in der Kälte noch dreimal mit Äther extrahiert. Der alkohol. Extrakt wird auf dem Wasserbad verdampft, der Rückstand mit dem erwähnten Ätherextrakt aufgenommen, filtriert, mit frischem Äther nochmals alles sorgfältig gewaschen und filtriert. Der Äther wird abdestilliert, der Rückstand gut getrocknet, die weitere Bestimmung dann in der früheren Weise vorgenommen.

Die Nachteile der Methode sind: man gebraucht große Mengen (30 bis 50 ccm) Blut, so daß kleine Tiere (Ratten, Meerschweinchen) überhaupt nicht in Frage kommen, Kaninchen und Katzen völlig aus einer Arterie entblutet werden müssen, also auch nur einmal untersucht werden können. Auf die gar nicht unerheblichen Fehler beim Wägen usw. sind wir schon im I. Kapitel genau eingegangen. Wir wollen noch bemerken, daß wir das Estercholesterin oft auch so bestimmt haben, daß wir den Ätherextrakt in zwei gleiche Hälften teilten, in der einen das freie, in der anderen durch direkte Verseifung das gesamte Cholesterin und daraus durch Berechnung die Ester bestimmten.

Vor allem haben wir uns so in die Arbeit geteilt, daß die sämtlichen Analysen einer Versuchsreihe stets von dem gleichen Untersucher unter peinlichster Einhaltung genau der gleichen Technik ausgeführt worden sind. Insbesondere wurde darauf geachtet, stets möglichst die gleiche Menge Blut oder Serum zur Analyse zu benutzen.

Nachdem wir erst einmal mit der Digitoninmethode genauen Aufschluß über die quantitativen Verhältnisse des freien zum Estercholesterin bekommen hatten, haben wir in der letzten Zeit auch größere Versuchsreihen mit dem Verfahren nach Autenrieth und Funk[1]) ausgeführt (vor allem immer dann, wenn die Tiere wiederholt untersucht werden mußten), und uns durch Kontrollversuche mit der Digitoninmethode von seiner Genauigkeit überzeugt. Wir möchten das Verfahren aufs wärmste empfehlen.

Dagegen müssen wir auf das Nachdrücklichste betonen, daß es nicht angeht, durch eine einfache Ätherextraktion von Flüssigkeiten (Blut, Galle usw.) in diesen den Lipoidgehalt zu bestimmen, — ein Fehler, der leider auch heute noch immer wieder begangen wird. — Wir wollen nur folgendes Beispiel anführen, um die Größe des Fehlers zu beleuchten: 100 ccm Kalbsblutserum, das einen tatsächlichen Gehalt von 0,3752 % Gesamtlipoide besaß, wurde z. B. sechsmal mit 100 ccm Äther im Scheidetrichter mit der Hand geschüttelt und bei der 7. Extraktion mit

1) Technisch genau wie a. a. O. angegeben.

200 ccm Äther im Schüttelapparat behandelt; dabei ergaben sich folgende Extraktmengen:

1.	Extraktion	0,0470 g	mit 100 ccm Äther
2.	»	0,0242 g	» » » »
3.	»	0,0168 g	» » » »
4.	»	0,0133 g	» » » »
5.	»	0,0122 g	» » » »
6.	»	0,0103 g	» » » »
7.	»	0,0209 g	» 200 ccm Äther im Schüttelapparat
		0,1447 g	

Auch nach der 13. Extraktion war die Gesamtlipoidmenge noch lange nicht erreicht und war eine erschöpfende Extraktion auf diesem Wege überhaupt nicht zu erzielen (extrahiert 0,2039 g; im ganzen enthalten 0,3752 g). Die Abnahme der Extrahierbarkeit des Lipoides und die Zunahme bei Verwendung von mehr Extraktionsmitteln und mechanischen Ausschüttelungsmitteln spricht sehr dafür, daß die Lipoide im Blute nur physikalisch »gebunden« sind.

Macht schon das vorstehend erwähnte Verhalten der Lipoide gegenüber Extraktionsmitteln das Vorhandensein von lockeren Verbindungen z. B. mit Eiweiß unwahrscheinlich, so können wir uns auch auf Grund allgemein chemischer Anschauungen nicht mit dem Gedanken befreunden, daß diese verschiedenartigen Lipoide wie Neutralfett, Cholesterin, Cholesterinester, Lecithin, Kephalin usw. alle gegen Eiweiß ein ganz gleichartiges Verhalten zeigen sollten[1]).

Zum mindesten müssen wir alle Beobachtungen, die mit Hilfe der einfachen Ätherausschüttelung gewonnen sind, für ungenügend halten, und vor allem Behauptungen, wie die von »lipolytischen Funktionen« des Blutes, von der Existenz einer »Lipase« u. a. (soweit sich diese auf das Verschwinden von Lipoiden aus dem Blut beim Stehenlassen an der Luft usw. beziehen), als ganz unbewiesen bezeichnen[2]).

Kehren wir nun zu unserer ersten Frage zurück: in welcher Form und in welcher Verteilung auf die einzelnen Blutbestandteile kreist das Cholesterin im Blut?

Die Antwort muß lauten:

Unter normalen Verhältnissen enthalten

1. die zelligen Elemente des Blutes nur freies Cholesterin;

---

1) Ähnliche Anschauungen s. u. A. bei Kumagava, Biochem. Zeitschr. Bd. 8, 1908, S. 212; Cohn, Chem. Zeitg. Bd. 37, 1913, S. 581.

2) Siehe z. B. Connstein und Michaelis, »Veränderungen der Chylusfette im Blute«. Pflüg. Arch. 65, 1897, S. 473 und »Lipolyt. Funkt. des Blutes«. Ebenda 69, 1897, S. 76; Mansfeld, »Wesen der Lipolyse«. C. Phys. (1907), S. 1666.

2. das Plasma dagegen sowohl freies, als auch Estercholesterin. Letzteres bei den untersuchten Säugetieren stets in reicherem Maße als freies. Und endlich
3. bei der Blutgerinnung reißt das ausfallende Fibrin kein Cholesterin mit nieder, so daß also für die Cholesterinbestimmung im Plasma auch das Serum benutzt werden kann.

Um diesen letzten Punkt zuerst zu erledigen, so haben wir eben ausgeführt, daß man wohl an eine physikalische Adsorption der Lipoide oder »Umhüllung« durch andere Stoffe denken kann. Es wäre möglich gewesen, daß bei der Gerinnung das sich bildende Fibrin etwas von diesen Lipoiden mit »ausgeflockt« hätte. Das käufliche Fibrin enthält auch tatsächlich nicht unerhebliche Cholesterinmengen, wie man sich leicht durch Ätherextraktion überzeugen kann. Dieses Fibrin wird nun zumeist nicht aus Plasma, sondern aus ausgewaschenem Blutkuchen dargestellt; dabei werden wohl meist die »Schatten« der roten Blutkörperchen nach dem Fortwaschen des Hämoglobins zurückbleiben und dann den Cholesteringehalt des Fibrins vortäuschen.

Wir stellten uns aus Pferdeplasma Fibrin her, wuschen es völlig rein, erhitzten es einige Stunden im kochenden Wasserbad mit 25 % Kalilauge und schüttelten mehrmals gründlich mit Äther aus.

Im Ätherrückstand waren mit Digitonin nur unwägbare Spuren von Cholesterin nachweisbar (Ausgangsmenge 7,5 g reines Fibrin).

Wird diese Tatsache der Cholesterinfreiheit des Fibrins wohl kaum einem Zweifel begegnen, so steht es mit der ersten Behauptung anders. Daß die zelligen Elemente, besonders die roten Blutkörperchen, auch Cholesterinester normalerweise enthalten, kann man gelegentlich immer wieder lesen [1]).

Wir vermissen dafür die exakten Beweise. Vielmehr können wir auf zwei Wegen die gegenteilige Auffassung begründen:

Wenn man die Blutkörperchen durch genügend häufiges Zentrifugieren mit physiologischer Kochsalzlösung von allen Serumspuren reinwäscht, dürfen diese Blutkörperchen keine Cholesterinester enthalten. Diesen Versuch haben wir für Pferde- und Fischblutkörperchen durchgeführt.

Bei den Pferdeblutkörperchen fanden wir (im Mittel aus drei Analysen) im Trockenrückstand 0,285 % freies Cholesterin und einmal überhaupt keine Ester, zweimal etwa 0,01 % Cholesterin in Esterform. Wie wir bereits im I. Kapitel betont haben, muß bei kleinen Ausgangsmengen diese Zahl aber als innerhalb der Fehlergrenze der Digitoninmethode betrachtet werden.

1) Siehe z. B. Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 49, 1912, S. 1993.

Bei Fischblutkörperchen (von Scyllium catulus, siehe Kapitel 6 dieser Arbeit) fanden wir in feuchter Substanz im Mittel

0,07993 % freies Cholesterin,

dabei überhaupt keine Ester.

Außer auf diesem direkten Wege kann man die Abwesenheit von Cholesterinestern in den Blutkörperchen aber auch noch so beweisen, daß man eine bestimmte Menge Gesamtblut und eine ebenfalls bestimmte Menge Blutserum analysiert. Da wir nun sicher wissen, daß das Cholesterin nur im Serum und in den Blutkörperchen vorkommt, so brauchen wir nur das Verhältnis der Blutkörperchen zum Serum der betreffenden Tierart zu kennen, um aus den gefundenen Zahlen für Gesamtblut und Blutserum auch den Gehalt der Blutkörperchen an Cholesterin berechnen zu können. Das Verhältnis von Blutkörperchen zu Serum kann man nun nach Abderhalden[1]) leicht aus dem Hämoglobin und Eiweißgehalt der Blutkörperchen und dem des Gesamtblutes berechnen.

Wir haben auf diese Weise mehrfach sowohl das Gesamtblut als auch das Blutserum vom normalen Kaninchen, Hund, Pferd und Kalb untersucht und daraus den Gehalt der roten Blutkörperchen an Cholesterin berechnet. Die gewonnenen Mittelzahlen gibt die folgende Tabelle wieder:

Tier	Gesamtblut			Serum			Rote Blutkörperchen	
	Freies Chol. %	Ester %	Gesamt %	Freies %	Als Ester %	Gesamt %	Freies %	Ester %
Kaninchen	0,07	0,0228	0,0928	0,02	0,0335	0,0535	0,154	0,004
Hund. . .	0,0997	0,0469	0,1466	0,0365	0,0919	0,1284	0,185	—
Kalb . . .	0,0832	0,0483	0,1315	0,025	0,073	0,098	0,199	—
Pferd. . .	0,0618	0,0360	0,0978	0,0184	0,0633	0,0817	0,112	0,0043

Auch hier glauben wir den berechneten, verschwindend geringen Wert für das Estercholesterin in den Blutkörperchen in die Fehlergrenze fallen lassen zu können, zumal sich das aus den Hb-Zahlen berechnete Verhältnis nur auf rote Blutkörperchen bezieht, das Cholesterin als allgemeiner Zellbestandteil aber sicher auch in den weißen Blutkörperchen und Blutplättchen vorkommt.

Es erschien uns von Interesse, auch einmal den Gehalt der weißen Blutkörperchen an Cholesterin im Vergleich zu den roten kennen zu lernen. Bis heute kann man

1) Lehrb. d physiol. Chemie, II. Aufl., S. 729ff.

allerdings in den üblichen Handbüchern der chemisch-physiologischen Methodik lesen, daß es nicht möglich sei, Leukozyten in einer für die chemische Analyse ausreichenden Menge und Reinheit direkt aus dem Blut zu gewinnen! Wir glauben, daß bei Schlachthaustieren, insbesondere beim Pferd, diese Möglichkeit durchaus gegeben ist.

Wir verfuhren in folgender Weise: 12 l Pferdeblut wurden in 1,2 l 2 %iger Na-oxalat-Lösung unter vorsichtigem Rühren aufgefangen (jede Gerinnung muß vermieden werden), in mehrere (etwa 6—8) große Glaszylinder gefüllt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Wie bekannt, setzen sich dadurch die weißen Blutkörperchen, allerdings noch vermischt mit einzelnen roten und vielen Blutplättchen, als grauweiße Schicht über den roten ab. Es wurde nun das Plasma vorsichtig abgegossen und mit einer Pipette (man befestigt zweckmäßig an die üblichen Glaspipetten einen längeren Gummischlauch mit Quetschhahn, so daß man das Abheben unter ständiger Kontrolle des Auges vornehmen kann) die Schicht der Leukozyten abgehoben. Die vereinigten Leukozyten wurden mit dem abgegossenen völlig klaren Pferdeplasma nochmals versetzt, gut durchgerührt und in mehrere Glasröhren gefüllt, die eine Länge von mindestens 1 m bei einer lichten Weite von 28 mm hatten. Läßt man diese wiederum im Eisschrank über Nacht stehen, so haben sich am anderen Tage die weißen Blutkörperchen als gut 10 cm hohe, graugelbliche Schicht über den roten Blutkörperchen abgesetzt und können mit der Pipette leicht abgehoben werden, wobei man vermeidet, die oberste, meist rein grauweiße Schicht, die fast nur aus Blutplättchen besteht, mit abzuheben. Wäscht und zentrifugiert man jetzt die Leukozyten noch etwa 3—4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung, so erhält man schließlich einen rein grau gefärbten, pastenartig weichen Brei, der bei mikroskopischer Untersuchung eine irgendwie nennenswerte Menge von roten Blutkörperchen nicht aufweisen wird, eher noch einzelne Häufchen von Blutplättchen, die aber bei der überwiegenden Anzahl von Leukozyten chemisch kaum in Betracht kommen dürften.

Ein Teil des so erhaltenen Breies von weißen Blutkörperchen wurde zur Feststellung des Trockengehaltes benutzt, während der größere Teil direkt — in der früher geschilderten Weise — mit Alkohol versetzt wurde, um auf seinen Cholesteringehalt geprüft zu werden; die Zahlen müssen dann auf den Trockengehalt berechnet werden.

In einer Analyse des Blutes von einem kräftigen Pferde, das nur wegen einer Huferkrankung geschlachtet wurde, erhielten wir nun folgende Werte:

1. Gesamtblut:
   - Freies Cholesterin . . . . 0,0618 %
   - Cholesterin als Ester . . . . 0,036 »
   - Gesamt . . . . 0,0978 »
2. Plasma:
   - Freies Cholesterin . . . . 0,0184 »
   - Cholesterin als Ester . . . . 0,0633 »
   - Gesamt . . . . 0,0817 »

3. Rote Blutkörperchen (Trockensubstanz):
Freies Cholesterin . . . . 0,360 %
(0,369 % unter Berücksichtigung des Salzgehaltes der Waschflüssigkeit)
Cholesterin als Ester nicht vorhanden.

4. Weiße Blutkörperchen (Trockensubstanz):
Freies Cholesterin 1,64 % bzw. . . 1,729 »
Cholesterin als Ester . . . . 0,04 »[1]).

Aus den gefundenen Zahlen für den Cholesteringehalt des Gesamtblutes und des Plasmas läßt sich — in der früher angegebenen Weise — der (ungefähre) Gehalt der **feuchten** roten Blutkörperchen berechnen; dieser würde betragen:

Freies Cholesterin. . . . 0,112 %
Cholesterin als Ester . . 0,0043 ».

(Da wir bei der direkten Analyse der getrockneten Blutkörperchen keine Spur Ester gefunden haben, sieht man, wie vorsichtig man diese kleinen Esterwerte beurteilen muß!)

Aus diesem Gehalt der feuchten roten Blutkörperchen an Cholesterin und dem oben gefundenen der getrockneten läßt sich der Trockengehalt der roten Blutkörperchen auf 32,1 % berechnen (nach **Abderhalden** 38,6 %). Nimmt man für die feuchten weißen Blutkörperchen ungefähr den gleichen Gehalt an, so ergibt sich, daß die feuchten weißen Blutkörperchen enthalten:

0,520 % freies Cholesterin
und 0,0013 % als Ester,

also eine Zahl, die wieder weit innerhalb der Fehlergrenze liegt. Sehr auffällig dagegen ist die Tatsache, **daß die weißen Blutkörperchen mehr als die fünffache Menge Cholesterin enthalten als die roten!**

Ganz beiläufig möchten wir noch bemerken, daß im Serum das gebundene Cholesterin wohl vorzugsweise als Ölsäure-Cholesterinester vor-

1) Diese Zahl könnte als oberhalb der früher angegebenen Fehlergrenze (0,01 %) bezeichnet werden. Wir müssen aber darauf hinweisen, daß sie nur deshalb so hoch ist, weil es sich hier um Trockensubstanzberechnung handelt. Bei der tatsächlichen Analyse fanden wir, daß in 1,695 g trockenen weißen Blutkörperchen enthalten waren:

an freiem Cholesterin . . . . 0,0279 g
nach der Verseifung an Gesamt-Cholesterin . . . . 0,0284 g
also eine Differenz von . . . . 0,0005 g

für Ester, die sicherlich in der Fehlergrenze liegt; prozentisch ausgerechnet, ergibt das allerdings 0,04 % Ester.

handen ist (Hürthle[1])). Aus unseren Cholesterinesterzahlen läßt sich nun diese Ölsäureestermenge leicht berechnen, wenn man die Zahl um das Verhältnis der Molekulargewichte $\left(\frac{652}{386} = 1{,}69\right)$ vergrößert.

Bemerkenswert erscheint uns ferner, daß das Verhältnis vom freien zum gebundenen Cholesterin im Serum, wenn auch die absoluten Zahlen bei den verschiedenen Tieren so völlig verschieden sind, doch ein ziemlich konstantes ist, nämlich:

Beim	Kaninchen	0,02 : 0,033	= 1 : 1,7
»	Hund	0,036 : 0,091	= 1 : 2,5
»	Kalb	0,025 : 0,07	= 1 : 2,9
»	Pferd	0,018 : 0,06	= 1 : 3,3.

Wir werden später noch zeigen, daß dies schon normalerweise für das Blut von Fischen nicht zutrifft und sich beim Säugetierblut unter besonderen Umständen ebenfalls verschieben kann.

Ebenso geht vielleicht aus den Untersuchungen von Bürger und Beumer[2]) hervor, daß die menschlichen Blutkörperchen, die normalerweise nur freies Cholesterin enthalten, in Krankheitsfällen auch Cholesterin als Ester enthalten können (z. B. bei Karzinom der Leber, Cholämie 0,01425 Cholesterin als Ester, Karzinom des Ösophagus 0,003 Cholesterin als Ester). Die Zahlen sind allerdings sehr niedrig und werden von den Autoren selbst — wie uns scheint mit Recht — sehr vorsichtig gewertet.

Nachdem wir uns ein genaues Bild über die Verteilung des Cholesterins im Blut verschafft haben, können wir jetzt die Frage zu beantworten versuchen: ist diese Cholesterinmenge im Blut eine konstante? Man wird in der Literatur eher die Geneigtheit finden, dies zu verneinen. So schreiben noch kürzlich Bauer und Skutezky[3]) auf Grund ihrer Untersuchungen am Menschen, daß »sehr erhebliche individuelle Schwankungen« im Gehalt des Blutes an Lipoiden und Fetten vorkommen. Und wenn man die häufig sehr beträchtlichen Differenzen im Cholesteringehalt des Blutes der gleichen Tierart, z. B. in den Abderhaldenschen Tabellen (l. c.) sieht, wird man geneigt sein, diese Beobachtungen zu verallgemeinern. Auch wir waren anfangs dieser Meinung, als — namentlich bei Hunden usw. — unsere Analysen von sicher »normalen« Tieren noch ziemlich beträchtliche Unterschiede aufwiesen. Nachdem wir nun im Laufe der Zeit durch ständiges Arbeiten auf diesem Gebiet eine größere Erfahrung gesammelt haben, sind wir zu der Überzeugung

1) Hürthle, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21, 1895/96, S. 333.
2) Beumer und Bürger, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 71, 1913, S. 316.
3) Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, 1913, S. 830.

gekommen, daß der Cholesteringehalt des Blutes unter gleichen Verhältnissen (wie sie beim Tier natürlich eher zu erreichen sind als beim Menschen) — falls man ihn mit exakten Methoden untersucht — auch einigermaßen konstant ist. Allerdings werden wir in den nächsten Kapiteln nachweisen, daß Nahrung, Muskelarbeit, Atmung usw. (wie dies zum Teil ja auch bekannt ist) einen nicht unerheblichen Einfluß auf den Cholesteringehalt des Blutes haben, also lauter Verhältnisse, die gewiß noch innerhalb des »Normalen« liegen. Ferner muß bei dem Blut von Schlachthaustieren, das erfahrungsgemäß gerade die erheblichsten Schwankungen aufweist, stets daran gedacht werden, daß man wohl nur selten in der Lage ist, einwandfrei den Gesamtzustand des betreffenden Tieres zu beurteilen. (So fanden wir z. B. bei Pferden, die doch meist nur geschlachtet werden, weil sie zu alt oder krank sind, in den roten Blutkörperchen 0,21—0,36 Cholesterin!) Besonders hinweisen möchten wir noch auf einen Punkt: muß man (wie es sich für die Digitoninmethode nicht umgehen läßt) größere Blutmengen aus einem arteriellen Gefäß entnehmen und dazu die Tiere fesseln, so kann diese Fesselung (vielleicht die dadurch bewirkte Erregung?) den Cholesteringehalt schon beeinflussen. (Wir erinnern an die Fesselungsglykosurie von Böhm und Hoffmann[1]) und werden später noch oft auf dies sehr bemerkenswerte Hand in Hand gehen von Schwankungen im Zucker- und Fettgehalt des Blutes zu sprechen kommen.)

Bei weiblichen Tieren wäre dann die Schwangerschaft noch zu beachten, die wohl — ebenso wie beim Menschen — mit einer Erhöhung verbunden ist, auch die Brunst wäre auf diesen Punkt noch zu untersuchen.

Sorgt man peinlich dafür, daß alle diese durchaus nicht immer »pathologischen« Momente in Wegfall kommen bzw. stets genau gleich bleiben, so wird man auch gleichbleibende Cholesterinwerte im Blute der gleichen Tierart finden.

(Daß man deswegen z. B. beim Menschen zuweilen von »konstitutionell« erhöhten Cholesterinwerten sprechen kann, möchten wir in keiner Weise bezweifeln.)

Es soll nun in den nächsten Kapiteln unsere Aufgabe sein, die analytischen Belege dafür beizubringen, daß die verschiedenen eben genannten Momente einen Einfluß auf den Cholesteringehalt des Blutes haben.

Wenn wir dabei zuerst die Nahrung erörtern, so ist ihr Einfluß auf der Hand liegend und auch für die Lipoide schon lange bekannt. Aber

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 271.

die mit der Digitoninmethode mögliche Trennung des Cholesterins ist erst von wenigen Autoren vorgenommen worden (z. B. Gardner und seine Mitarbeiter[1]), und wir werden sehr bald sehen, daß sie uns recht wertvolle Befunde liefert. Die Tatsache z. B., daß man durch Fütterung von freiem Cholesterin nicht nur das freie, sondern ganz besonders auch das Estercholesterin im Blut anreichern kann (das doch bei so vielen krankhaften Prozessen im Körper anscheinend eine wichtige Rolle spielt), hat uns dazu veranlaßt, diese Fütterungsversuche über einen großen Zeitraum auszudehnen, was uns vorläufig als wertvollstes Ergebnis die Beobachtung machen ließ, daß auf diese Weise in der Aorta eine der menschlichen Arteriosklerose in wesentlichen Punkten gleiche Erkrankung entsteht.

Um zuerst das Methodische unserer Versuche zu erörtern, so haben wir versucht, nicht nur auf enteralem, sondern auch auf parenteralem Wege Cholesterin zuzuführen und zwar auf letzterem nicht nur Cholesterin als solches, sondern auch als Ölsäureester. Da diese Versuche ebenfalls interessante Ergebnisse lieferten, seien sie hier kurz mit angeführt. Sie müssen bei einer späteren theoretischen Erörterung ohnehin Verwendung finden.

Enteral führten wir das Cholesterin in der Weise zu, daß wir es in feinster Verteilung der normalen Nahrung beimischten: z. B. beim Kaninchen mischten wir 15 g Cholesterin mit 3 kg Hafer durch längeres Umrühren, so daß jedes Haferkörnchen sich mit dem Cholesterinstaub beladen hatte. Die Tiere fraßen diese Nahrung ohne weiteres. Da durchschnittlich ein Kaninchen pro Tag 250 g dieses Hafers fraß, so nahm es dadurch noch 1,25 g reines Cholesterin auf[2]).

Von einer enteralen Zufuhr von Ölsäure-Cholesterinester haben wir vorläufig (z. T. aus äußeren Gründen) Abstand genommen.

Parenteral führten wir Cholesterin so zu, daß wir eine 5 %ige Cholesterinlösung in Olivenöl subkutan injizierten. Da sich eine stärkere Lösung ohne allzu hohe Temperaturen nicht herstellen läßt, führt man auf diesem Wege natürlich lange nicht so viel Cholesterin zu, wie enteral. Um z. B. eine Resorption von 10—15 ccm dieser Lösung zu erzielen, konnte die Injektion nur in Intervallen von etwa 8 Tagen erfolgen. Auf diese Weise haben wir einem Kaninchen durch 15 Injektionen innerhalb 94 Tagen nur 9,75 g Cholesterin in 185 g Olivenöl zugeführt. Günstiger liegen die Verhältnisse beim Ölsäureester des Cholesterins. Dieser löst sich in allen

1) Proc. Roy. Soc. Bd. 80, 1908, S 227 und Bd. 81, 1909, S. 109, 230, 505.

2) Wir beschreiben den Fütterungsmodus so genau, weil bereits von russischen Autoren ähnliche Versuche in erster Linie mit Rücksicht auf die pathologisch-anatom. Organbefunde inzwischen publiziert sind. Wir verweisen vor allem auf Anitschkow in Ziegl. Beitr. Bd. 56, 1913, S. 379 und Chalatow in Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 13, 1913, S. 189 und Ziegl. Beitr. Bd. 57, 1913, S. 85). Wenn sich auch unsere Befunde in vieler Hinsicht decken, so ergeben sich doch auch mancherlei Unterschiede. Da A. und Ch. das Cholesterin-Merck in Sonnenblumenöl gelöst per os gaben, erschien uns der Hinweis auf unseren, davon differenten Fütterungsmodus wichtig. — Das Cholesterin stellten wir uns selbst aus Gallensteinen her.

Verhältnissen in Olivenöl und kann daher aā mit diesem subkutan zugeführt werden. (Wir haben anfangs nur eine 5 %ige Lösung genommen, und sind erst später zur 100 %igen übergegangen.)

Zur endgültigen Cholesterinbestimmung im Blute wurden die Tiere — ohne Narkose — aus der Karotis unter den üblichen Kautelen entblutet.

Die Resultate unserer Versuche, soweit sie hier in Betracht kommen, zeigt die am Schluß beigefügte Tabelle.

Bevor wir die Veränderungen im Gehalt und der Verteilung des Cholesterins im Blut besprechen, wollen wir kurz erörtern, welche Allgemeinerscheinungen wir an diesen »Cholesterin-Tieren« beobachtet haben, insbesondere welche Veränderungen die inneren Organe bei der Sektion boten. Da die mikroskopischen Befunde in ausführlicher Weise vielleicht am anderen Ort veröffentlicht werden sollen, möchten wir uns auf folgende wesentlichen Punkte beschränken:

Die Nebennierenrinde ist das Organ, welches mikroskopisch wohl zuerst (bei Fütterung konnten wir es schon nach zwei Wochen beobachten) eine vermehrte Ablagerung von Cholesterinfett aufweist, aber — chemisch sowohl wie mikroskopisch — werden nicht nur diese Fette, sondern auch die übrigen Lipoide angereichert.

Dabei ist histologisch nachzuweisen, daß sich die Zellen der Nebennierenrinde durch die Einlagerung isotroper und anisotroper Fetttropfen sowohl vergrößern als auch an Zahl stark vermehren. Man kann also von einer echten Hypertrophie und Hyperplasie sprechen, wobei fast regelmäßig »Adenom-artige« Knoten auffallen, die zwar in der äußeren Rindenschicht auch in normalen Nebennieren mikroskopisch häufig sind, hier aber auch makroskopisch schon sichtbar waren.

Während zumeist die Zellen der Rinde trotz der Einlagerung zahlreicher Fetttropfen normale Kerne zeigen, fanden sich nach mehrmonatlicher Fütterung auch Anzeichen von Degeneration einzelner umschriebener Partien in der Fasciculata in Form von Kern- und Zellplasmazerfall.

Sehr auffällig erschien uns auch immer bei geschlechtsreifen weiblichen Tieren der starke Gehalt der »interstitiellen Drüse« des Ovars an Cholesterinestern; da dieses Gewebe aber auch normalerweise schon reichlich diese Fettsubstanz enthält, so läßt sich ohne chemische Analyse schwer entscheiden, ob hier wirklich eine »Anreicherung« vorliegt.

An den anderen Organen mit innerer Sekretion (Hoden, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse usw.) konnten wir ein stärkeres Auftreten von Cholesterinestern in Form doppelbrechender Tropfen erst dann konstatieren, wenn auch in den übrigen Organen (Leber, Milz, Knochenmark usw.) diese Substanz auftrat. Nach der Nebenniere beginnt am ehesten die Leber eine Ablagerung zu zeigen, und zwar zuerst in den »Sternzellen«, den Kapillarendothelien. Allmählich

füllen sich auch die Leberzellen selbst mit doppelbrechenden Tropfen (und zwar lagern sich diese anfangs mehr in den peripheren Zellen ab, während um die Zentralvene die übrigen Lipoide, wohl vorwiegend Neutralfette, liegen), und es entsteht immer mehr das Bild einer schweren Fettleber. Endlich tritt auch völlige Degeneration und Zerfall einzelner Zellen ein, doch konnten wir die Zeichen einer stärkeren Bindegewebsvermehrung, Gallengangswucherung oder dergl. nicht beobachten.[1])

In den sonstigen Organen bemerkt man doppelbrechende Tropfen (Cholesterinester) im mikroskopischen Schnitt erst, wenn z. B. Nebenniere und Leber schon verhältnismäßig reich daran sind. Immer fanden wir diese Tropfen dann in den Endothelzellen der kleinen Blutkapillaren (z. B. Niere, Lunge), und so ist es wohl verständlich, daß sie sich auch in Milz und Knochenmark besonders reichlich finden.

Ebenso waren dann in der Wand der Gallenblase und in der Galle selbst anisotrope Fetttropfen vorhanden, ja in dem Versuch von 181 Tagen (die von 185 und 203 Tagen waren leider daraufhin nicht untersucht worden) enthielt sogar die Schleimhaut des gesamten Magendarmkanals in reichen Mengen solche Tropfen. Während sie im Magen und Dünndarm vorwiegend in den Endothelien der Gefäße und im Stroma der Schleimhaut lagen, waren im Dickdarm auch die Epithelien damit erfüllt.

In dem Versuch von 133 Tagen konnten wir in der Aorta oberhalb der Klappen zum ersten Male Herde beobachten, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als in wesentlichen Punkten den bei der menschlichen Atherosklerose vorkommenden Aortenveränderungen gleich erwiesen. In viel ausgedehnterem Maße fanden sich diese Veränderungen bei den folgenden Versuchen.

Nur das Tier, das am längsten — 203 Tage — gelebt hatte, zeigte nicht die geringste Aortenerkrankung, allerdings hatte es per os nicht so viel Cholesterin bekommen, als einige frühere Tiere, dagegen war es in letzter Zeit subkutan mit Cholesterin gespritzt worden, wodurch es Abszesse und davon ausgehend eine eitrige Pleuritis und Pneumonie bekam. Es fällt daher aus der Reihe heraus. Immerhin müssen wir daraus ersehen, daß sich die Aortenveränderungen in ihrer Schwere weder genau parallel der gefütterten Cholesterinmenge, noch der genauen Zeitdauer streng parallel entwickeln, wenngleich ein sicherer Einfluß dieser Momente nicht zu verkennen sein wird. Aber daneben wird es noch andere Momente geben, die das Zustandekommen der Aortenerkrankung bewirken, — und die aus den vorliegenden Versuchen noch nicht eindeutig herauszulesen sind.

Da wir Näheres über die gefundenen Aortenveränderungen und ihren Vergleich mit der menschlichen Arteriosklerose schon am anderen

1) Im Gegensatz zu Chalatow, siehe später.

Ort[1]) mitgeteilt haben, und die Versuche auch noch weiter ausgebaut werden sollen, verzichten wir an dieser Stelle auf ein ausführliches Eingehen.

Dagegen wollen wir hier noch einige andere Punkte erörtern, die uns bei unseren Beobachtungen aufgefallen sind: wie schon erwähnt, haben bereits Anitschkow und Chalatow (a. a. O.) Kaninchen mit Cholesterin gefüttert und mitgeteilt, daß sie nicht nur eine Aortenerkrankung, sondern vor allem auch schwere Degenerationen in der Leber beobachtet haben, die einer echten Lebercirrhose durchaus gleichen. Da wir nun diese Lebererkrankung in einem annähernd entsprechenden Maße bislang nicht gefunden haben (trotzdem A. und Ch. täglich nur 0,2—0,8 Cholesterin gaben und längstens 142 Tage fütterten), schien es uns wichtig zu betonen, daß wir nur trockenes Cholesterin unter das gewöhnliche Futter mengten, während jene Autoren das Cholesterin in einem Öl lösten, also zugleich auch noch sonstige Sterine einführten. Es bedarf natürlich noch weiterer Untersuchungen, um die Vermutung zu rechtfertigen, daß die schwerere Lebererkrankung gerade auf dieser Kombination von Cholesterin und überschüssigem Fett beruhe. Immerhin zwingen uns unsere Beobachtungen dazu, uns in der Deutung der Befunde vorläufig die größte Reserve aufzuerlegen, wie wir andererseits auch den theoretischen Ausführungen Chalatows über die vorwiegend physikalische Bedeutung der anisotropen Fette beim Zustandekommen der pathologischen Prozesse — oder z. B. auch seiner Ansicht, die in der Galle der Cholesterin-Kaninchen zu beobachtenden konzentrisch geschichteten Sphärokristalle seien »Gallensteine im Anfangsstadium ihrer Entwicklung« — in keiner Weise beitreten können.

Aber wir glauben doch betonen zu müssen, daß man nicht ohne weiteres den in den Organen sichtbaren Ablagerungen von anisotropen Fettstoffen bei Cholesterinfütterung einen »degenerativen« Charakter zuschreiben darf. Die Zellen werden von der Nährflüssigkeit aus einfach mit Cholesterin überschwemmt und können die zu große Menge nicht rasch genug verarbeiten. Daß dann allmählich (wie dies besonders schön die Aorten-intima uns zeigt) schwere Schädigungen, wirkliche »Degenerationen« eintreten müssen, ist klar. Aber gerade die Nebennieren erscheinen uns deshalb wichtig, weil diese keineswegs gleich »degenerieren«, sondern vielmehr »hypertrophieren«. Hier scheint uns die Bedeutung unserer Versuche für die menschliche Pathologie zu liegen. Von der Nebennierenrinde wird oft gesagt, daß sie »hypertrophisch« sei, — wobei dann allerlei geheimnisvolle Beziehungen der »Organe mit innerer Sekretion« (z. B. Ovarien und Nebennierenrinde: Kastration) herhalten müssen. Wir dürfen jetzt wohl sagen: wenn die Nebennierenrinde, die »interstitielle Drüse« des Ovars und andere Organe, die anisotrope Fette enthalten, »hypertrophieren«, so wird dies in

[1]) Wacker und Hueck, Münchn. med. Wochenschr. Bd. 60, 1913, S. 2097.

der Regel auf ihrem vermehrten Gehalt an Cholesterinfetten (und sonstigen Lipoiden) beruhen und man wird gut tun, an einen vermehrten Cholesteringehalt des Blutes zu denken, der zu dieser »Hypertrophie« der betreffenden Organe in Beziehung steht. [Häufig wird er die Ursache sein, die »Hypertrophie« wäre dann durch die vermehrte Ablagerung der Lipoide aus dem Blut bedingt. Ob das immer die richtige Deutung ist, erscheint uns aber noch fraglich. (Vgl. auch die früheren Ausführungen über den Parallelismus zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und der Nebenniere bei Krankheiten.)]

Ferner scheint uns der Hinweis wichtig, daß bei der vermehrten Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung im Blut nicht nur dieser Stoff, sondern auch die übrigen Fette vermehrt erscheinen und ebenso sich in den Organen auch die sonstigen Lipoide in vermehrter Menge ablagern. Genaue Stoffwechselversuche müssen uns darüber belehren, woher der Organismus diese erhöhte Fettmenge nimmt und ob z. B. auch die Zufuhr von Lecithin diese Erscheinung macht. (Nach den bei Chalatow [a. a. O.] erwähnten Versuchen von Wesselkin scheint dies teilweise nicht der Fall.) Es hat den Anschein, als bewirke das zugeführte Cholesterin eine bessere Fett- und Phosphatidresorption aus der Nahrung, und als diene das Cholesterin teilweise dem »Fetttransport«.

Daß tatsächlich bei einer Anreicherung der Organe mit Cholesterin nicht gleich eine »Degeneration« vorliegt, dafür können wir gerade die Nebenniere als Beweis anführen. Wir werden demnächst ausführlich mitteilen und begründen, daß es gelingt, Kaninchen, die einige Wochen mit Cholesterin gefüttert waren, viel längere Zeit nach gleichzeitiger, totaler Entfernung beider Nebennieren am Leben zu erhalten, als nicht mit Cholesterin gefütterte Tiere. Die einfache Erklärung kann vielleicht so lauten, daß durch die Cholesterinfütterung auch die sogen. Beizwischennieren, die also nur aus Nebennierenrinde bestehen, hypertrophieren, — die, wenn vorhanden, zu klein sind, um beim normalen Tier für die völlig entfernten Hauptorgane eintreten zu können, bei den »Cholesterin-Tieren« aber deren Funktion übernehmen können.

Auch möchten wir darauf hinweisen, daß die meisten unserer mit Cholesterin behandelten Tiere eine starke Gewichtszunahme erkennen ließen und bei der Sektion so reich entwickelte Fettlager (subkutan, Mesenterium, Nierenlager) zeigten, wie dies unsere Kaninchen auch nach längerem Aufenthalt in den Ställen nur selten zeigten.

In ganz auffälliger Weise geht dieser günstige Einfluß unserer Cholesterinfütterung aus Versuchen an jungen Tieren hervor, die wir genau parallel zu nicht behandelten Tieren des gleichen Wurfes eine Zeitlang kontrollierten. Wir teilen vorläufig folgende Tabelle mit:

Einfluß des Cholesterins auf die Gewichtszunahme junger Tiere.

	Dauer der Cholesterinfütterung Tage	Menge des verfütterten Cholesterins in g	Anfangsgewicht in g	Gewicht nach beendigter Fütterung in g	Zunahme in g	Zunahme des Anfangsgewichts in 0/0	
Junge Katzen von dem gleichen Wurf	32	16	840	1100	260	31	tägl. 0,5 g Cholesterin in 60 g Hackfleisch
»	32	16	870	1200	330	38	»
»	32	kein Cholesterin	1050	1280	230	22	bloß 60 g Hackfleisch
»	32	»	610	700	90	15	»
»	32	»	480	500	20	4	»
Junge Hunde von demselben Wurf	35	35	2000	3750	1750	87	tägl. 1 g Cholesterin in 60 g Hackfleisch
»	35	35	1850	3300	1450	78	»
»	35	kein Cholesterin	1420	2350	950	67[1]	tägl. 60 g Hackfleisch
»	35	»	2580	3550	970	38	»
»	35	»	2740	3430	690	25	»
»	35	»	3300	4350	1050	32	»
»	35	»	2560	3500	940	37	»

Daß bei längerer Fütterung und immer stärkerer Anreicherung der Organe sich allmählich die Schädigungen dieser »Cholesterinüberschwemmung« des Organismus zeigen, betonten wir schon. Vor allem kommt es also in der Aorta zu einem Prozeß, der unserer Meinung nach (ganz im Gegensatz z. B. zu den Adrenalinwirkungen u. a.) der menschlichen Atherosklerose der Aorten in wesentlichen Punkten gleicht.

Hinweisen möchten wir zum Schluß aber noch auf eine Erscheinung, die uns eine Anregung zu neuen interessanten Fragen gibt. Es erschienen uns nach längerer Fütterung (133 Tage und mehr) regelmäßig die Lymphdrüsen des Körpers als sehr groß und auch die Thymusdrüse war stets groß und blutreich. Bei den Mesenterialdrüsen (in denen man auch einzelne anisotrope Tropfen sah) hat diese Vergrößerung, da sie auf dem »Resorptionswege« liegen, vielleicht nichts Auffälliges. Beachtenswert erschien uns nur ihre sehr dunkel-

1) Man beachte aber das ungewöhnlich niedere Anfangsgewicht.

graubraune Farbe, die auf der — gegenüber dem Normalen — vermehrten Einlagerung eines braunen körnigen Pigmentes in den Zellen der Lymphsinus beruhte. Die Natur dieses Pigmentes erwies sich mikrochemisch als wahrscheinlich identisch mit dem von Hueck[1]) letzthin genauer untersuchten, sog. »Lipofuscin« des Menschen, das er möglicherweise als Oxydations- oder Zersetzungsprodukt höherer Fettsäuren anspricht.

Es schienen uns aber nicht nur die Mesenterialdrüsen groß, sondern auch die sonstigen Lymphdrüsen, und vor allem war mikroskopisch im Darm und der Milz das lymphatische Gewebe immer reichlich entwickelt.

Bei den schon von verschiedenen Seiten nachgewiesenen Beziehungen der Fette zu den Lymphdrüsen (s. z. B. Bergel[2]), der den Lymphocyten eine »lipolytische Funktion« zuspricht), sollen diese Hinweise lediglich dazu dienen, einige Anregungen für weitere Versuche zu bieten.

In der Milz fanden sich einige Male bedeutend zahlreicher, als bei normalen Tieren, Zellen mit aufgenommenen roten Blutkörperchen (Erythrophagen) und reichlich hämosiderinhaltige Zellen, also Befunde, die an einen stärkeren Zerfall der Erythrocyten denken lassen. Dazu stände dann in einem interessanten Gegensatz die Tatsache, daß die roten Blutkörperchen im strömenden Blut zuweilen eine geringe Vermehrung zeigten, wie wir später noch betonen werden.

Ebenso wollen wir schließlich nur ganz kurz andeuten, daß wir häufig bei unseren »Cholesterintieren« nach längerer Fütterung Erscheinungen wahrgenommen haben, die vielleicht im Sinne einer erhöhten »Empfindlichkeit« des Organismus gegen geringfügige äußere Schädlichkeiten zu deuten waren: Abgesehen von einer sehr schlechten Wundheilung sind uns bislang solche Tiere, die wir zwecks irgendwelcher Operationen länger als etwa $^1/_2$ Stunde mit Äther narkotisierten, regelmäßig an Pneumonie nach wenigen Tagen gestorben (5 Tiere), wo fast gleichzeitig narkotisierte normale Tiere dies niemals zeigten. Auch hatten wir wiederholt den Eindruck, daß die Tiere nach mehrmonatlicher Cholesterinfütterung abnorm leicht ermüdbar wurden. Es war dies nicht einfach auf vermehrten Fettansatz und auf die in den engen Ställen notwendige Bewegungseinschränkung zurückzuführen: ein Hund z. B., der erst $2^1/_2$ Monate gefüttert war, zeigte sich nach einem Lauf im Tretrad, nach dem zehn früher beobachtete normale Hunde nicht die geringsten Zeichen von Ermü-

1) Hueck, Ziegl. Beitr. Bd. 54, 1912, S. 68.
2) Bergel, Münchn. med. Wochenschr. Bd. 57, 1910, S. 1683.

dung geboten hatten, völlig erschöpft und lag einige Stunden später tot im Stalle, ohne daß auch die genaueste Sektion einen anatomischen Anhaltspunkt für den plötzlichen Tod hätte bieten können.

Wir möchten in keiner Weise aus diesen — mehr zufälligen — Beobachtungen irgendwelche bindenden Schlüsse ziehen; wollten sie aber nicht unerwähnt lassen, da sie uns manches interessante Arbeitsproblem zu enthalten scheinen.

Leider fehlten uns auch manche äußere Hilfsmittel, um die Beobachtungen z. B. in Hinsicht auf Blutdruck, Puls usw. genügend auszubauen. Sicherlich würden sich hier noch manche interessante Resultate ergeben; so fiel uns auf, daß die Blutgefäße der Ohren ganz außergewöhnlich weit waren, daß Blutungen schwer zu stillen waren usw.

Betrachten wir nunmehr die Verteilung des Cholesterins im Blute bei der vermehrten Zufuhr:

1. Führt man enteral freies Cholesterin zu, so steigt im Blutserum der Gehalt an freiem Cholesterin, aber noch stärker der Gehalt an Estercholesterin. Während das Verhältnis von freiem Cholesterin zum Ester im Serum normalerweise 1 : 1,7 betrug, war es bei den Futtertieren auf 1 : 2,3 (Mittel aus sechs Analysen) gestiegen. Es erhebt sich sofort die Frage nach der Art und Weise des chemischen Vorganges, sowie nach dem Ort der Esterifizierung. Wird z. B. die hiefür nötige Fettsäure aus dem Neutralfett oder dem fettsauren Alkali geliefert, — und zwar vom Körper oder aus der Nahrung? Da es sich um nicht unbeträchtliche Säuremengen handelt, müßte unter Umständen eine Alkaleszenzsteigerung der säureliefernden Gewebe auftreten usw. Ferner: steigt bei Zufuhr von Cholesterin im Blut etwa auch der Gehalt an sonstigen Lipoiden an? Tatsächlich ist dies nach unseren Beobachtungen für die Phosphatide wenigstens der Fall, — woher kommen nun aber diese Stoffe? Werden sie in vermehrter Menge aus der Nahrung resorbiert, oder vom Körper selbst synthetisch gebildet? (Reicher[1]) hat bereits die synthetische Entstehung des Cholesterins und Lecithins behauptet. Wie uns scheint, ohne zwingenden Beweis) Auf alle diese Fragen können nur exakte Stoffwechselversuche antworten. Sobald wir durch sie definitive Ergebnisse erhalten haben, werden wir auf die obigen Punkte zurückkommen. Vor äufig vermeiden wir absichtlich jede längere theoretische Erörterung unserer Ergebnisse, da sie uns ebenso billig als vorderhand überflüssig erscheint.

Zum Beweise hierfür wollen wir nur eine Frage noch kurz beleuchten, die sich zweifellos beim Lesen der Tabelle aufdrängt: je länger die Tiere

1) Reicher, Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911, S. 327.

mit Cholesterin gefüttert wurden, desto stärker wurde auch die Cholesterinverfettung der Organe und nach fünf Monaten gelang es uns, diese auch in der Aorta zu erzielen. Nun geben Anitschkow und Chalatow (a. a. O.) an, schon nach vier- bis achtwöchentlicher Fütterung diese Aortenverfettung erzeugt zu haben. Sie verfütterten dabei täglich 0,5—0,8 g Cholesterin, also weniger als wir. Allerdings gaben sie das Cholesterin (Merck) in 10—12 g Sonnenblumenöl gelöst — es wäre möglich, daß auf diese Weise das Cholesterin besser (und, da mit der Sonde gegeben, auch sicherer) resorbiert würde, außerdem enthält das Öl natürlich — wie alle Öle — nebenher gewisse Mengen von Cholesterin bzw. Phytosterin, die mit zur Resorption gelangt sein dürften. Man könnte also daran denken, daß einfach die Höhe des Cholesterinspiegels im Blut maßgebend für das Auftreten der Aortenerkrankung ist Mit anderen Worten: durch die Cholesterinfütterung steigt langsam, aber gleichmäßig der Cholesteringehalt des Blutes, parallel damit steigt der Cholesteringehalt gewisser Organe (Nebennieren, Leber usw.), aber erst, wenn der Cholesterinspiegel des Blutes eine bestimmte (und zwar sehr beträchtliche!) Höhe erreicht hat, tritt die Cholesterinablagerung auch in Organen, wie in der Aortenintima, ein, wo sie normalerweise nicht vorkommen.

Es läßt sich nun (wie auch andere, hier noch nicht veröffentlichte Organanalysen uns beweisen) nicht bezweifeln, daß bei dauernder Cholesterinzufuhr auch der Gehalt an Cholesterin in den betreffenden Organen einigermaßen kontinuierlich ansteigt. Im Blute dagegen zeigt der Cholesteringehalt keineswegs eine kontinuierlich aufsteigende Linie. Der Gehalt wird hier in erster Linie von der resorbierten Cholesterinmenge bedingt. Wir töteten unsere Tiere stets nach Möglichkeit um dieselbe Zeit. Trotzdem war natürlich die Möglichkeit gegeben, daß die Tiere gerade an dem Tage viel weniger gefressen hatten, so daß dadurch die Resorption aus dem Darme ganz verschieden groß war — ganz abgesehen davon, daß es kaum gelingt, die »Verdauungs-Cholesterinämie« jedesmal auf der gleichen Höhe zu fassen. So erscheint uns z. B. der ganz exzessive Wert in dem Versuch von 133 Tagen (eine Steigerung des Gesamtcholesterins um das 22fache der Norm) mehr auf solchen Zufälligkeiten zu beruhen, als etwa darauf, daß gesetzmäßig solche Steigerungen erzielt werden könnten, und erst von ihnen z. B. die Aortenveränderungen abhingen. (Bezeichnenderweise hatte dies Tier erst sehr geringe Anfänge der Aortenerkrankung!) Andererseits scheint uns allerdings aus der Tabelle hervorzugehen, daß auch im Blut eine steigende Zunahme des Cholesterins zu konstatieren ist.

Für alle diese Erscheinungen hat nun Weltmann[1]) eine auf den ersten Blick sehr einleuchtende Hypothese vorgeschlagen: Das Cholesterin wird in der Leber mit der Galle aus dem Blute entfernt. Wird die Leber insuffizient in dieser Ausscheidung, so häuft sich das Cholesterin im Blute an. Weltmann glaubt nun, daß dieser Zustand der Insuffizienz der Leber bezüglich der Cholesterinausscheidung beim Pflanzenfresser sozusagen »physiologisch« sei, daß also die Pflanzenfresser mit jeder Cholesterinzulage zu ihrer Nahrung auch sofort mit Cholesterinvermehrung im Blute reagieren müssen, da es ja durch die Galle nicht ausgeschieden würde; daß dagegen die Fleisch-

1) a. a. O. in Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26.

fresser den eventuellen Überschuß sogleich ausscheiden, daß daher bei diesen keine dauernde Vermehrung im Blute stattfände und deshalb z. B. auch die bislang nur beim Kaninchen beschriebene Aortenerkrankung bei den Fleischfressern ausbleiben müsse. Würde sich Weltmann bei seinen Beobachtungen einer chemisch exakten Cholesterinmethode bedient haben, so würde er gewiß diese Hypothese noch nicht aufgestellt haben. Wir wollen einmal ohne weitere Erörterung vorläufig seine Anschauung von der Möglichkeit der Cholesterinausscheidung durch die Galle gelten lassen, so können wir zeigen: auch die Galle der Cholesterinkaninchen enthält deutlich vermehrte Cholesterinmenge (W. sagt, die Futterkaninchen hätten »mit Hilfe der Salkowskyschen Probe kaum nur Spuren von Cholesterin in der Galle nachweisen« lassen); bei unseren Futterkaninchen sank ferner nach dem Aussetzen der Cholesterinzufuhr in wenigen Tagen der Cholesterinspiegel bis fast zur Norm (von 0,5 % während der Fütterung auf 0,09 % [0,053 % ist normal]) und bei Katzen und Hunden konnten wir ebenfalls durch Fütterung eine Anreicherung des Cholesterins im Blute und in den Organen erzielen (wir hatten nach etwa 60 Tagen Werte von 0,4—0,5 % gegen 0,13 % der Norm), ob auch die Aortenerkrankung bei diesen Tieren auftritt, können wir heute noch nicht sagen, da wir noch nicht über genügend lange Beobachtungen verfügen, und — im Verhältnis zu den Kaninchen — weniger Cholesterin verfüttern. Ebenso werden wir die hier gewonnenen Analysen in einem anderen Zusammenhange später ausführlich bringen. Wir wollen natürlich nicht leugnen, daß wahrscheinlich wichtige Unterschiede auch im Lipoidstoffwechsel zwischen Herbi- und Carnivoren bestehen, und daß ferner gerade der Leber vielleicht eine wichtige Rolle im Cholesterinstoffwechsel zukommt. Aber vorläufig gilt es, einwandfreie Tatsachen auf diesem dunklen Gebiet herbeizuschaffen. Zu früh geäußerte Hypothesen könnten unter Umständen nur unnötige Arbeit erfordern. Wir vermeiden sie daher in diesen ersten Kapiteln unserer Arbeit nach Möglichkeit.

2. Neben der Vermehrung des Cholesterins im Serum scheint sich bei Cholesterinfütterung auch das freie Cholesterin der zelligen Blutelemente zu vermehren. Wenigstens können wir nach der oben bei Abderhalden erwähnten Formel aus den Versuchen von 161 und 203 Tagen berechnen, daß die Blutkörperchen 0,063 % anstatt 0,057 % freies Cholesterin enthalten haben. Doch scheint es uns fraglich, ob diese ganze Erhöhung tatsächlich vorhanden war: wir haben nämlich dieser Berechnung das gleiche Verhältnis von Blutkörperchen zu Serum im Gesamtblut zu grunde gelegt, wie in der Norm. Tatsächlich haben wir aber einige Male bei den Futterkaninchen eine geringe Erhöhung der Erythrocyten Zahlen konstatiert (7500000 gegen 5000000 am Anfang des Versuches. Siehe die gleichen Angaben bei anderen Autoren[1])), die Cholesterinerhöhung

1) Pierre Thomas und Madeleine Lebert, C. r. d. l'acad. d. sc. 155, 187—90, Chem. Abt. 1912, Bd. 2, Nr. 16, S. 1380; ferner möchten wir hinweisen auf Kepinow, Biochem. Zeitschr. Bd. 30, S. 160.

würde sich dann einfach auf die Vermehrung der Blutkörperchen zurückführen lassen.

3. Ähnlich wie bei enteraler war auch bei parenteraler (subkutaner) Zufuhr von freiem Cholesterin zu konstatieren, daß im Blut nicht nur das freie, sondern auch das Estercholesterin ansteigt. In dem einen Versuch, den wir mitteilen, war trotz der langdauernden Zufuhr (125 Tage) nur ein äußerst geringes Ansteigen des Blutcholesterins zu konstatieren. (Das Tier war während des Versuches häufiger mit der kolorimetrischen Methode untersucht worden, hatte aber nie höhere Werte als 0,06% geboten gegen 0,03% am Anfang des Versuches.) Trotzdem ergab die Sektion einen überaus hohen Gehalt der Nebennieren, Leber und Nieren und des Depotfettes an Cholesterin, der dem bei den Futterkaninchen in dem gleichen Zeitraum beobachteten kaum nachsteht. (Die Analysen sind in der Tabelle nur teilweise angeführt, da sie zumeist nach dem Verfahren von Autenrieth und Funk gemacht waren, und in anderem Zusammenhang verwandt werden sollen.) Diese Beobachtung scheint uns äußerst wichtig: bei sehr geringer Erhöhung des Cholesterins im Blute eine starke Anreicherung der Organe an Cholesterin! Die Blutuntersuchung allein besagt also unter Umständen sehr wenig von dem Cholesterinbestand des Organismus. Und: trotzdem eine bedeutende »Fettwanderung« im Blute — von der subkutanen Injektionsstelle zu den Organen — stattgefunden haben muß, macht sich diese unter Umständen im Blute nur wenig bemerkbar.

Wir möchten in diesem Zusammenhang die Frage kurz berühren, ob denn auch für den Menschen eine abnorm hohe Cholesterinzufuhr unter Umständen zu den hier erörterten Erscheinungen, insbesondere zur Arteriosklerose, führen könne. Beim Menschen finden sich in der Regel doch nicht solche hohen Cholesterinzahlen, wie hier bei den mit Cholesterin gefütterten Tieren. Gerade deshalb betonen wir, daß die Blutuntersuchung über den Cholesteringehalt des Organismus sehr wenig auszusagen braucht. Es erscheint uns sicher, daß der Organismus sich im Laufe des Lebens mit Cholesterin stark anreichern kann. Unsere Nahrungsmittel enthalten (auch wenn wir von Gehirn, Eiern u. dgl. absehen) sämtlich Cholesterin, denn auch das in den Pflanzen enthaltene Phytosterin wird resorbiert und über die Menge des z. B. in »reinen« Ölen und Fetten enthaltenen Cholesterins dürften gewiß manche unrichtige Vorstellungen existieren. — Wir fanden z. B. in »reinem« Olivenöl: Unverseifbares 0,7288%, dabei mit Digitonin fällbar 0,2064% (also Cholesterin oder als Cholesterin berechnetes Phytosterin);

im käuflichen Medizinalleberthran sogar:
Unverseifbares 0,6716%
Cholesterin 0,4209%.

Es wäre gewiß für die Kinderheilkunde nicht unwichtig, diesen ganz ungewöhnlich hohen Gehalt des Leberthrans an Cholesterin z. B. bei der Aufklärung seiner therapeutischen Wirksamkeit etwas zu berücksichtigen. Kleine Mengen von Cholesterin können nützliche Wirkungen haben, während eine langsame Anreicherung im Organismus im Laufe des Lebens höchst schädliche Folgen zeitigt. Wir wollen nur auf den so oft zu beobachtenden Zusammenhang von Fettsucht, Diabetes und Arteriosklerose hinweisen, um die mancherlei interessanten Fragen anzudeuten, in die man vielleicht durch Berücksichtigung der Rolle der Lipoide neues Licht bringen könnte.

4. Für die parenterale Zufuhr von Ölsäure-Cholesterinester stehen uns mehrere Versuche zu Gebote, die uns auch das oben besprochene Moment noch etwas beleuchten: auch hier stand nämlich die Höhe des Blutcholesterins keineswegs in direktem Verhältnis zur zugeführten Menge. Es war vielmehr so, daß die beiden Tiere (Nr. 1 u. 4), die eine stärkere Erhöhung im Blute zeigten, 1—3 Tage nach der letzten Injektion getötet worden waren, die anderen beiden dagegen 5—8 Tage nach der letzten Spritzung. Bei ihnen zeigte das Cholesterin im Blute schon wieder einen normalen Wert, trotzdem zeigten die Organe auch dieser Tiere eine starke Anreicherung mit Cholesterin; also auch hier Fetttransport, aber anscheinend nur wenige Tage nach der Injektion chemisch »faßbar«.

Besonders hinweisen möchten wir endlich auf die Beobachtung, daß bei Zufuhr von Cholesterinestern nicht etwa nur diese im Blute ansteigen, sondern auch das freie Cholesterin, ja, daß hier sogar das freie etwas stärker zu steigen scheint, als der Ester. (Verhältnis 1 : 1 anstatt 1 : 1,7 in der Norm.) Der subkutan zugeführte Ester ist also augenscheinlich vom Organismus gespalten worden; wo findet diese Spaltung statt?

Und ist es nicht auffällig, daß der Organismus bemüht ist, im Blutserum ein gewisses Verhältnis von freiem zum Estercholesterin aufrecht zu erhalten, ganz gleichgültig, in welcher Form das Cholesterin zugeführt wird?

Zusammenfassung:

1. Um die Lipoide aus Flüssigkeiten (Blut, Galle usw.) quantitativ zu extrahieren, ist eine einfache Ausschüttelung der Flüssigkeit mit Äther, Chloroform oder dgl. als fehlerhaft zu verwerfen.

2. Das Verhalten der Lipoide bei einer solchen direkten Ausschüttelung weist darauf hin, daß sie an die übrigen kolloidalen Stoffe der betreffenden Flüssigkeit vielleicht mehr in physikalischer Weise gebunden sind, als daß sog. »lockere chemische Bindungen« vorliegen.

3. Das Cholesterin ist im Blute normalerweise so verteilt, daß die zelligen Elemente nur freies — und zwar die weißen Blutkörperchen mehr als die fünffache Menge der roten — das Blutserum dagegen freies und esterartig gebundenes Cholesterin enthalten. Beim Ausfallen des Fibrins aus Blutplasma wird kein Cholesterin mit niedergerissen. Käufliches Fibrin kann dagegen Cholesterin enthalten.

4. Das Verhältnis von freiem Cholesterin zum Cholesterin in Esterform ist bei verschiedenen Tieren annähernd gleich, es ist z. B.

beim Kaninchen	1 : 1,7
Kalb	1 : 2,9
Hund	1 : 2,5
Pferd	1 : 3,3.

5. Der Gehalt des Blutes an Cholesterin ist beim normalen Tier konstant, wenn er unter genauer Berücksichtigung der Momente untersucht wird, die auch normalerweise einen Einfluß haben, vor allem: Nahrung, Muskelarbeit, Atmung, Fesselung usw.

6. Im einzelnen gestaltet sich dieser Einfluß hinsichtlich der Nahrung folgendermaßen: bei Fütterung von freiem Cholesterin steigt im Blutserum der Gehalt an freiem Cholesterin, aber noch stärker der an Cholesterinester (es wurde Vermehrung bis zum 22fachen des Normalen beobachtet). Bei subkutaner Zufuhr von freiem Cholesterin sowohl wie von Ölsäure-Cholesterinester findet im Blutserum ebenfalls eine Vermehrung von freiem und von Estercholesterin statt. Der Organismus stellt also im Blutserum immer ein fast konstantes Verhältnis zwischen freiem Cholesterin und Ester her. Die Blutkörperchen nehmen an dieser Cholesterinvermehrung, wenn überhaupt, dann nur einen verschwindend geringen Anteil.

7. Bei vermehrter Cholesterinzufuhr mit der Nahrung läßt sich — besonders deutlich bei wachsenden Tieren — eine starke Zunahme des Körpergewichts konstatieren, die vor allem durch abnormen Fettansatz bedingt ist. Dabei reichern sich im Blut und vielen inneren Organen nicht etwa nur die Cholesterinfette, sondern auch die übrigen Lipoide an. Zuerst tritt das an der Nebennierenrinde in Erscheinung; es handelt sich dabei um eine Hypertrophie und Hyperplasie dieses Organes, dessen gute funktionelle Wertigkeit sich z. B. bei Nebennierenexstirpation deutlich zeigt. Allmählich lagern sich die Cholesterinfette auch in Leber, Niere, Fettgewebe, Milz, Knochenmark, Gallenblase usw. ab. Bei genügend langer Zufuhr treten sie auch in der Schleimhaut des ganzen Magendarmkanals auf und bewirken in der Aorta eine Erkrankung, die in wesentlichen Punkten der menschlichen Arteriosklerose gleicht.

Zum Schluß müssen wir noch einen Druckfehler in unserer früheren Arbeit (dieses Arch. Bd. 71, 1913) berichtigen. Es muß Seite 382 Zeile 17 von unten heißen: der Gehalt der normalen menschlichen Nebenniere an freiem Cholesterin beträgt 0,04 g (nicht 0,4 g!).

Art des Versuches	Dauer des Versuches in Tagen	Menge des künstlich zugeführten Cholesterins	Körpergewicht in g		Gesamtblut			Serum		
			vor dem Versuch	am Ende des Versuches	Freies Chol. %	Chol. als Ester %	Gesamt-Cholesterin %	Freies Chol. %	Chol. als Ester %	Gesamt-Cholesterin %
Normal	—	—	c. 2000	—	0,07	$0,022_8$	$0,092_8$	0,02	$0,033_5$	0,053
Cholesterin enteral mit der Nahrung zugeführt	37	c. 40 g	1500	1800	—	—	—	$0,095_1$	$0,223_1$	0,31
»	50	c. 50 g	1570	1520	—	—	—	$0,053_2$	$0,131_5$	0,18
»	51	c. 63 g	2700	3080	$0,095_9$	$0,108_2$	$0,203_1$	—	—	—
»	133	c. 166 g	2145	1870	—	—	—	$0,321_2$	0,884	1,20
»	161	c. 120 g	2580	3320	$0,106_1$	$0,058_1$	$0,164_2$	$0,056_3$	0,126	0,18
»	181	c. 220 g	2313	4200	—	—	—	0,175	$0,426_8$	0,60
»	185	c. 231 g	1491	1910	—	—	0,158	—	—	—
» und subkutan	203	c. 172 g	2500	2980 (3450 vor der tötl. Erkrank.)	$0,168_4$	$0,189_1$	$0,357_5$	$0,179_8$	$0,321_1$	0,50
Cholesterin (in Öl gelöst), subkutan injiziert	94	9,75 g in 15 Injekt.	1870	2400	—	—	—	$0,024_7$	$0,038_2$	0,06
Cholesterinester (in Öl gelöst), subkutan injiziert	28	6,7 g in 5 Spritz.	2720	2320	—	—	—	$0,050_5$	$0,084_7$	0,13
»	34	3,5 g in 5 Injekt.	3200	3440	$0,071_3$	$0,026_7$	$0,098_0$	$0,021_8$	$0,040_5$	0,06
»	54	17,7 g in 8 Injekt.	2720	2850	—	—	—	$0,021_0$	$0,028_3$	0,04
»	79	19,0 g in 8 Injekt.	2820	3000	—	—	—	$0,057_4$	$0,060_2$	0,11

unahme des Cholesterins m Serum (1 = normal)			Verhältnis von freiem Chol. zu Ester-Chol. im Serum	Nebenniere			Leber			Depotfett		Bemerkungen
				Gewicht in g	Im angegebenen Gewicht Gehalt an		Gewicht in g	Im angegebenen Gewicht Gehalt an				
Freies Chol.	Chol. als Ester	Gesamt-Cholesterin			freiem Chol.	Ester-Chol.		freiem Chol.	Ester-Chol.	Unverseifbares	Gesamtcholesterin	
—	—	—	1:1,67$_5$	0,24	0,004	0,010	60	0,094$_9$	0,048	0,209$_9$	0,104$_2$	Mittel aus 7 Analysen (für Nebennieren 4, Leber und Fett 2 Analysen).
:4,7	1:6,6	1:5,9	1:2,3	0,31	0,003$_5$	0,019	68,3	0,122$_4$	0,155	—	—	—
:2,6	1:3,9	1:3,4	1:2,4	0,41$_5$	—	—	39,0	0,107$_4$	0,304$_9$	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,167$_6$	0,122$_1$	—
:16,0	1:26,3	1:22,5	1:2,7	1,13	0,012	0,022$_2$	72,0	0,236$_5$	0,215	—	—	Im Arcus Aortae kleinste, atherosklerotische Herde.
:2,8	1:3,7	1:3,4	1:2,2	1,00	0,013	0,027$_3$	94,5	0,308$_8$	0,113$_2$	—	—	Deutliche Atherosklerose der Aorta.
:8,7	1:12,7	1:11,2	1:2,4	1,39	—	—	114,0	—	—	0,251$_4$	0,181$_6$	do.
—	—	—	—	1,04	—	—	—	—	—	—	—	do.
:9,0	1:9,5	1:9,3	1:1,8	—	—	—	—	—	—			Nach 63-tägiger Cholesterinfütterung wurde 65 Tage lang kein Cholesterin verfüttert, dann 75 Tage wieder Cholesterinnahrung; während dieser Zeit 14 g Cholesterin subkutan in 37 Injektionen. † an subkutanen Abszessen, Pleuritis, Pneumonie. Keine Aortenveränderung.
:1,2	1:1,1	1:1,2	1:1,6	0,97	0,054		98,0	0,464		—	—	Keine Aortenveränderung.
:2,5	1:2,5	1:2,5	1:1,6	—	—	—		—	—	—	—	Entblutet am Tage nach der letzten Injektion.
1,1	1:1,2	1:1,16	1:1,8	0,52	0,014	0,034$_1$	Anreicherung an Cholesterinestern mikroskopisch sichergestellt.			—	—	Entblutet 8 Tage nach der letzten Injektion. Keine Aortenveränderung
1	1:0,8	1:0,9	1:1,3	0,76	—	—				—	—	Entblutet 5 Tage nach der letzten Injektion.
2,8	1:1,8	1:2,2	1:1,0	0,50	—	—		—	—	—	—	Entblutet 3 Tage nach der letzten Injektion.

XXII.

Aus dem pathologischen Institut der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. M. Borst.

Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus.

Von
Dr. L. Wacker und Dr. W. Hueck.

V.

Über den Cholesteringehalt des Blutes vom Katzenhai (Scyllium catulus), unter dem Einfluß der Dyspnoe.

Von
W. Hueck.

Während meines Aufenthaltes an der Zoologischen Station in Neapel war ich zwecks anderweitiger Untersuchungen genötigt, mir eine Vorstellung von dem Gehalt und der Verteilung des Cholesterins im Blute von Knorpelfischen zu verschaffen. Da ich in der Literatur keine genauen Untersuchungen hierüber vorfand, so möchte ich meine Analysen hier ausführlich mitteilen, zumal sie auch einige Resultate von vielleicht allgemeinerer Bedeutung ergaben. Aus rein äußeren Gründen mußte ich mich auf die Untersuchung des Blutes vom Katzenhai, Scyllium catulus, beschränken, doch habe ich Grund zu der Annahme, daß das Blut der übrigen in Neapel vorkommenden Knorpelfische eine den Scyllien etwa ähnliche Verteilung des Cholesterins zeigen dürfte, während für die Teleostier dies wahrscheinlich nicht gilt.

Untersucht wurde das Blut stets mit der Digitoninmethode in der in den früheren Kapiteln dieser Arbeit geschilderten Weise. (Das kolorimetrische Verfahren von Autenrieth und Funk konnte mir leider noch nicht bekannt sein; es wäre mir — da es nur bedeutend geringere Blutmengen beansprucht — für den weiteren und rascheren Ausbau meiner Befunde von größter Bedeutung gewesen.)

Da sich zeigte, daß der Cholesterin-, wie überhaupt der Lipoidgehalt des Scylliumblutes außerordentlich gering ist, erforderten die Untersuchungen jedesmal eine große Blutmenge (etwa 40—50 ccm), nach deren Verlust die Tiere zwar noch tagelang überlebten (was bei der großen Überlebungs-

fähigkeit aller dieser Organismen gar kein Wunder ist), aber sie zeigten doch eine starke Dyspnoe und eine so hochgradige Anämie, bes. des Körperendes, daß ich für jeden Versuch stets ein neues, gesundes Exemplar benutzte.

Die Blutentnahme geschah in der an der Station üblichen Weise, wie sie bei Henze[1]) beschrieben ist, und die ein außerordentlich einfaches, und doch sehr genaues Verfahren darstellt. Wenn nämlich die in die Schwanzarterie eingeführte Kanüle durch Watte gut gegen das umgebende Gewebe abgedeckt ist, darf das auslaufende Blut in keiner Weise durch Gewebsaft verunreinigt sein, wofür als bester Beweis dienen kann, daß das aufgefangene Blut auch nach 24 Stunden und länger keine Spur von Gerinnung zeigt. Sämtliche hier mitgeteilten Analysen stammen von Versuchen, bei denen die Abwesenheit von Gewebssaft (der beträchtliche Mengen von Cholesterin enthält, wie ich durch andere Versuche feststellte), durch die spontane Ungerinnbarkeit des Blutes gesichert war.

Das so gewonnene Blut wurde sofort zentrifugiert, und ebenso das hierdurch erhaltene, fast farblose Plasma sogleich weiter verarbeitet. Alle diese Untersuchungen beziehen sich also auf Plasma, nicht — wie bei den Säugetieren — auf Serum; wegen des verhältnismäßig sehr geringen Fibringehaltes lassen sich die Resultate aber doch vergleichen.

Aus den in den früheren Kapiteln dargelegten Gründen wurde darauf gesehen, daß stets annähernd gleiche (etwa 20 ccm) Ausgangsmengen von Plasma zur Untersuchung kamen. Da sich nun herausstellte, daß der Gehalt an Cholesterinestern im Plasma unter normalen Verhältnissen verschwindend gering ist, wurde häufig nur — durch sofortige Verseifung — das Gesamtcholesterin bestimmt, und nur, wenn etwa 40 ccm Plasma vorhanden waren, wurden diese geteilt, und in der einen Hälfte das freie, in der anderen das Gesamtcholesterin bestimmt. Von der im ersten Kapitel dieser Arbeiten angegebenen Methode (zuerst das freie und dann im Filtrat den Ester zu bestimmen) wurde nur Gebrauch gemacht, wenn wirklich größere Estermengen zu erwarten waren. Die Gründe für dieses Verhalten sind nach den früheren Ausführungen wohl ohne weiteres einleuchtend.

Ebenso wurde darauf gesehen, daß die Tiere nach dem Fang mehrere Tage im Bassin — also unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen, bes. hinsichtlich Ernährung — gelebt hatten, ehe ihr Blut untersucht wurde.

Zunächst galt es nun, einen Einblick in die Verteilung und in die Menge des im Scylliumblute vorhandenen Cholesterins zu gewinnen. Hierzu stehen mir von den 23 Untersuchungen, die ich im ganzen anstellen konnte, 7 zu Gebote (4 an männl. und 3 an weibl. Tieren), die unter ganz den gleichen Bedingungen vorgenommen waren, und die als Mittelzahl ergeben, daß das Plasma vom Scyllium catulus enthält

0,02081 % Gesamtcholesterin, wovon
0,01526 % auf freies und
0,00558 % auf esterartig gebundenes Cholesterin entfallen.

---

1) Abderhalden, Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden, Bd. III, 2. Teil, S. 1104.

Die roten Blutkörperchen (feucht) wurden zweimal analysiert — nach Zentrifugieren und fünfmal. Auswaschen mit »phys. Lösung« (2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 g Leitungswasser) und enthielten im Mittel

0,07993 % freies Cholesterin

und keinerlei Ester.

Bei diesen sehr geringen Werten mußte es interessant erscheinen, ob das Scylliumblut überhaupt wenig Lipoide enthielt, oder vielleicht nur das Cholesterin unter diesen sehr vermindert war. Um den Gesamtlipoidgehalt des Plasmas zu bestimmen, habe ich einfach den Ätherrückstand nach Verseifung und Extraktion des Plasmas gewogen — also eine ganz grobe Methode benutzt, die sicher zu hohe Werte gibt, besonders bei der vorliegenden Blutart, bei der reichlich Harnstoff in die Ätherausschüttelung übergeht. Trotzdem fand ich im Mittel nur

0,05 % Gesamt-Lipoid.

Es läßt sich also wohl sagen:

Das Plasma von Scyllien ist außerordentlich arm an Lipoiden, unter denen das Cholesterin absolut zwar auch in geringer, relativ aber in großer Menge vorhanden ist. (Im Säugetierblut ist in der Regel allein schon viel mehr Lecithin als Cholesterin vorhanden; das Cholesterin macht durchschnittlich etwa $^1/_3$—$^1/_5$ des Gesamtlipoids aus; hier bei Scyllium dagegen fast die Hälfte.)

Ferner gleicht die Verteilung des Cholesterins im Blut von Scyllien der des Säugetierblutes insofern, als *auch hier die Blutkörperchen nur freies Cholesterin enthalten, im Serum, bezw. Plasma dagegen sowohl freies, als auch Ester-Cholesterin vorhanden ist.* Verschieden dagegen ist, daß der Cholesteringehalt sowohl der Blutkörperchen als auch des Plasmas ein sehr niedriger ist, und daß vor allem das Plasma auch nur verschwindend wenig Ester enthält: bei Säugetieren ist das Verhältnis vom freien zum Ester-Cholesterin etwa 1 : 2,5, hier ist es umgekehrt etwa 1 : 0,33.

Große Schwierigkeit machte nun anfangs die Frage, ob der Cholesteringehalt auch im Scylliumplasma unter »normalen Verhältnissen« ein konstanter sei. Nachdem nämlich die ersten Analysen sehr gut übereinstimmende Werte gegeben hatten, kamen sehr bald Zahlen von 0,0517—0,0688 % Gesamtcholesterin, also Ausschläge auf über das dreifache.

Wie schon erwähnt, war stets darauf geachtet, daß die äußeren Lebensbedingungen wenigstens einige Tage vor dem Versuch einigermaßen

gleichmäßige waren; besonders aber fraßen die Tiere so wenig, daß ein weitgehender Einfluß der Nahrung nicht gut angenommen werden konnte.

Dagegen war an die Schwangerschaft zu denken, die ich bei den weiblichen Tieren regelmäßig konstatieren konnte. (Es handelte sich um die Monate Februar—April.) Es wäre doch möglich, daß die für den Menschen festgestellte Tatsache der Lipoid- und Cholesterinvermehrung während der Schwangerschaft auch für die niederen Wirbeltiere Geltung hätte, zumal schon eine Arbeit von Polimanti[1]) vorliegt, der eine Vermehrung des Fettgehaltes der Leber während der Schwangerschaft (gerade auch bei Selachiern) festgestellt haben will.

Ich möchte nicht leugnen, daß unter den Analysen die weiblichen Tiere meist hohe Cholesterinwerte aufweisen, z. B. die drei zur Berechnung der obigen Normalzahlen benutzten zeigen einen Gesamtcholesteringehalt von 0,01634, 0,0238, 0,02501 %, also meist ein wenig über dem Durchschnitt gelegen.

Aber auch, wenn ich nur männliche Exemplare benutzte, fand sich jene starke Erhöhung auf das zwei- bis dreifache.

Die Erklärung mußte sich mir allmählich während der Blutentnahme aufdrängen. Ich wich bei dieser insofern von der bei Henze (a. a. O.) gegebenen Regel ab, als ich keine künstliche Atmung einleitete, da mir bei den oft äußerst heftigen Bewegungen des Tieres gar zu leicht etwas Seewasser in das Blutaufnahmegefäß geriet. Nun kam mir durch einen Zufall eine merkwürdige Aufklärung:

Bei vielen Tieren lief das Blut anfangs aus der Schwanzarterie verhältnismäßig so schnell, daß die für eine einzelne Bestimmung notwendigen etwa 20 ccm Plasma (d. h. etwa 49—50 ccm Blut inkl. der notwendigen Verluste) in etwa fünf bis zehn Minuten gewonnen wurden. Sollte aber für eine zweite Bestimmung noch eine weitere Blutmenge entnommen werden, so machten die Tiere jetzt äußerst heftige Bewegungen, wodurch anscheinend die Arterie spontan verschlossen wurde, so daß das Blut nur sehr langsam (die gleichen 40 ccm vielleicht erst in $^1/_2$ Stunde) auslief.

Bei manchen Tieren aber traten diese starken Muskelzuckungen auch von Anfang an auf, so daß die Entnahme der nötigen 40 ccm schon $^1/_2$ Stunde dauerte. Dabei wurde das auslaufende Blut allmählich tief cyanotisch, da ja die Tiere während der Luftatmung an schwerster Dyspnoe leiden. Als ich nun einmal zwei Blutproben analysierte, von denen die erste innerhalb weniger Minuten erhalten wurde, die zweite aber erst, nachdem das Tier etwa 20 Minuten an der Luft gelegen, übertraf der Gesamtcholesteringehalt des Plasmas der zweiten Probe den der ersten um über das Doppelte! (s. Tabelle Nr. n′ und n″).

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 38, 1912, S. 487.

Der Gedanke, daß etwa die Muskelbewegungen als solche diese Erhöhung machen könnten, da ja auch bei Säugetieren (s. das vorige Kapitel dieser Arbeit) ein Einfluß der Muskelarbeit auf den Cholesteringehalt gefunden wurde, ist wohl kaum haltbar, da hierfür die Zeit (1/2 Stunde) etwas zu kurz ist. Auch schaltete ich in einem Versuche diesen Einfluß ganz aus, indem ich das Tier narkotisierte, die erste Blutprobe entnahm und dann das Rückenmark von einem Querschnitt unterhalb der Medulla obl. an ausbohrte; das Tier fing nach 15 Minuten wieder an, Atembewegungen zu machen — nach weiteren 15 Minuten wurde dann eine zweite Blutprobe entnommen, die wiederum eine Erhöhung des Gesamtcholesterins auf über das Doppelte ergab (s. Tabelle Nr. l′ und l″. — Wenn dieses Tier überhaupt abnorm niedere Cholesterinwerte zeigte, so verdient vielleicht erwähnt zu werden, daß es einige Tage vorher geboren hatte, was allerdings als ungewöhnlich früh bezeichnet werden muß. Irgendwelche pathologische Veränderungen ließen sich an den inneren Organen nicht nachweisen).

Es wurde nun zu diesem Versuche ein Parallelversuch insofern gemacht, als bei einem anderen — ebenfalls weiblichen — Exemplar genau die gleichlange Narkose und dann Blutentnahme vorgenommen wurde, das Tier wurde darauf aber 1/2 Stunde lang mit verschlossener Schwanzarterie in das Seewasserbassin zurückgebracht und dann eine zweite Blutentnahme ausgeführt. Auch diese Probe zeigte eine Erhöhung des Cholesterins im Plasma gegenüber der ersten, die aber bei weitem nicht so stark ist, wie in den früheren Fällen (dort jedesmal über das Doppelte, hier nicht einmal die Hälfte) s. Tabelle Nr. m′ und m″. Dieser Ausschlag ist keineswegs wunderbar, wenn man bedenkt, daß das Tier zwar im Wasser atmen konnte, aber noch völlig unter dem Einfluß der Narkose stand: die Atmung begann erst wieder etwa zehn Minuten nach dem Einsetzen in das Bassin, und war bis zur zweiten Blutentnahme noch völlig unregelmäßig und sehr verlangsamt.

Daß die Narkose im Sinne einer Cholesterinerhöhung im Blute wirkt, ist für Säugetiere von Reicher[1]) nachgewiesen und konnte auch von Wacker und mir (am Hunde durch Blutentnahme vor und während der Narkose) bestätigt werden (nicht veröffentlicht). Dieselbe Erscheinung konnte ich hier beim Scyllium wieder finden, wie wohl ohne weiteres aus der Tabelle Nr. i′, k und i″ hervorgeht. (Die Narkose wurde mit Chlorazeton in der gleichen Weise ausgeführt,

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1908, S. 235.

wie es **Sulima** in d. Zeitschr. f. biolog. Technik Bd. 1, 1908/10, p. 377) beschrieben hat.

Eine definitive Erklärung für diese Erscheinung steht wohl noch aus, denn die Annahme, daß die während der Narkose im Nervensystem zerfallenden Lipoide die Erhöhung im Blute bewirkten, müßte m. E. weit mehr durch Tatsachen gestützt werden, als es zurzeit der Fall ist. Ob nicht in der Narkose auch die Dyspnoe eine Rolle spielen könnte? Ich vermeide vorläufig mit Absicht jeden weiteren Versuch einer Erklärung dieser ganzen Erscheinungen, denn es gilt, erst weitere Tatsachen zu sammeln, die nach einer bestimmten Richtung führen, als schon jetzt mehr oder weniger richtige Hypothesen auszusprechen.

Wenn es mir auch leider aus Zeitmangel nicht möglich war, die vorliegenden Versuche nach jeder Richtung hin sicher zu stellen (auch eine chemische Untersuchung der Nebennieren konnte bei diesen Tieren nicht vorgenommen werden; die mikroskopische Untersuchung ergab keine deutliche Änderung im Gehalt an doppelbrechender Substanz) so glaube ich doch, daß die in der beiliegenden Tabelle angeführten Analysen sich kaum anders deuten lassen, als in dem obigen Sinne, daß **nämlich die Dyspnoe beim Katzenhai schon in kurzer Zeit zu einer starken Anreicherung des Cholesterins im Plasma führt.** Ganz in Übereinstimmung mit den Erfahrungen an Säugetieren steht dabei die Tatsache, daß an dieser Erhöhung das esterartig gebundene Cholesterin einen ungleich größeren Anteil hat als das freie Cholesterin. Es war mir leider nicht jedesmal möglich, diese Anteile durch die Analyse zu bestimmen; immerhin zeigt ein Blick auf die Tabelle, daß in den fünf Fällen, wo die Analyse in der entsprechenden Weise durchgeführt werden konnte, das freie Cholesterin kaum um das Doppelte, die Ester dagegen bis um das Zehnfache vermehrt erscheinen. Ich glaubte daher keinen allzu großen Fehler zu begehen, wenn ich in den Fällen, wo mir nur eine Bestimmung des Gesamtcholesterins möglich war, für das freie Cholesterin den Mittelwert ansetzte und daraus die Ester berechnete. Die so gewonnenen Zahlen habe ich in Klammer gesetzt.

Während nun normalerweise im Scylliumplasma das Verhältnis von freiem zum Ester-Cholesterin etwa 1 : 0,3 ist, wird es hier etwa 1 : 4, oder mit anderen Worten: **während im normalen Scylliumplasma nur verschwindend geringe Estermengen sind, treten diese unter dem Einfluß der Dyspnoe stark in den Vordergrund.**

Die Resultate dieser kleinen Untersuchungsreihe möchte ich dahin zusammenfassen:

1. Das Blutplasma vom Katzenhai hat einen sehr geringen Lipoidgehalt (0,05 %), fast die Hälfte dieser Lipoide 0,020 % besteht aus Cholesterin.

2. Die Verteilung des Cholesterins im Gesamtblut ist derart, daß die roten Blutkörperchen nur freies Cholesterin (0,080 %), das Plasma zumeist ebenfalls nur freies Cholesterin (0,015 %) und eine ganz geringe Menge als Ester gebundenes Cholesterin (0,005 %) enthalten.

3. Durch die Narkose sowohl als vor allem durch die bei der Luftatmung der Fische bedingte Dyspnoe kann der Gehalt an Cholesterinestern im Plasma innerhalb kurzer Zeit bis über das Zehnfache des Normalen steigen, während der Gehalt an freiem Cholesterin höchstens um das Doppelte zunimmt.

Plasma von Scyllium catulus.

Prot.-Nr.	Geschlecht	Art der Blutentnahme		Menge des analysierten Plasma in g	Cholesteringehalt in %		
					Freies	als Ester	Gesamt
b; c; g; h; n; m; d'.	4 männl. 3 weibl.	Normal (Mittel aus 7 Analysen)	ohne Narkose, in 5—10' nach Entnahme d. Tiere aus Bassin	24,5	$0{,}015_{26}$	$0{,}005_{58}$	$0{,}020_{84}$
c.	männl.	ohne Narkose	20' an der Luft geatmet	26,77 (geteilt: 13,39)	$0{,}019_{61}$	$0{,}021_{8}$	$0{,}041_{5}$
e.	»	»	Blutentnahme dauert 35' infolge heftiger Muskelbewegungen bei stärkster Dyspnoe	45,353 (geteilt: 22,677)	$0{,}019_{81}$	$0{,}034_{24}$	$0{,}054_{04}$
f.	»	»	30' an der Luft geatmet	37,033 (geteilt: 18,516)	$0{,}013_{5}$	$0{,}052_{6}$	$0{,}066_{16}$
i'.	»	Narkose	10' Narkose	18,692	(0,015)	$(0{,}026_{5})$	$0{,}041_{5}$
i''.	»	»	zuerst 20' a. d. Luft, dann 10' Narkose	22,147	(0,020)	$(0{,}064_{1})$	$0{,}084_{1}$
d.	weibl.	ohne Narkose	Blutentnahme dauert 35' (s. Prot. e.)	44,77 (geteilt: 22,385)	$0{,}025_{01}$	$0{,}043_{79}$	$0{,}068_{8}$
k.	»	Narkose	10' Narkose	50,837 (geteilt: 25,418)	$0{,}028_{03}$	$0{,}021_{14}$	$0{,}049_{17}$
n'.	männl.	ohne Narkose	1. Blutprobe innerhalb 5' nach Herausnahme des Tieres	21,943	(0,015)	$(0{,}001_{34})$	$0{,}016_{34}$
n''.	»		2. Blutprobe nach 20' Luftatmung	23,437	(0,015)	$(0{,}022_{14})$	$0{,}037_{14}$
l'.	weibl.	Narkose	1. Blutprobe nach 6' Narkose, dann Medulla spinalis ausgebohrt, Luftatmung	23,847	(0,010)	$(0{,}002_{5})$	$0{,}012_{57}$
l''.	»		2. Blutprobe 30' später	18,553	(0,010)	$(0{,}019_{64})$	$0{,}029_{64}$
m'.	»	»	1. Blutprobe nach 6' Narkose, dann in normales Seewasser gesetzt	19,703	(0,015)	$(0{,}008_{8})$	$0{,}023_{8}$
m''.	»		2. Probe 30' später	22,306	(0,015)	$(0{,}018_{5})$	$0{,}033_{5}$

XXIII.

Aus dem pathologischen Institut der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. M. Borst.

Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus.

Von

Dr. **L. Wacker** und Dr. **W. Hueck.**

VI.

Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennieren.

Von

Cand. med. **Edwin Picard.**

Seitdem wir in der Lage sind, die Cholesterinester mikroskopisch nachzuweisen, und daher erkannt haben, daß insbesondere auch die Nebennierenrinde diese Stoffe zu enthalten pflegt, — und seit wir durch die Digitoninmethode chemisch zu einer exakten Bestimmung von freiem und esterartig gebundenem Cholesterin gekommen sind, liegen Untersuchungen über den Einfluß der Muskelarbeit auf das Cholesterin nicht vor.

Und doch muß der Gedanke an einen solchen Einfluß naheliegen, denn schon seit langem hat man die Nebenniere mit der Muskelarbeit in Zusammenhang gebracht.

Nach Brown-Sequard[1]), der 1856 die ersten Nebennierenexstirpationen machte und die Nebennieren als lebenswichtiges Organ erkannte, waren es einige Dezennien später Abelous und Langlois[2]), die in ausgedehnterer Weise Exstirpationen vornahmen und dabei beobachteten, daß die der Nebennieren beraubten Tiere sehr leicht ermüdbar sind. Sie sprachen diesem Organ die Funktion zu, die im Laufe der Muskelarbeit entstandenen Gifte unschädlich zu machen. Fast zur selben Zeit versuchte Albanese[3]) als erster, nebennierenlose Tiere auf künstliche Weise durch

1) Comptes rend. d. l. Soc. d. Biol. 43, 1856; Arch. génér. d. med. 1856.

2) Arch. d. Physiol. normale et pathologique 1892, S. 269 u. 462.

3) Arch. ital. de Biol. 17, 1892 u. 18, 1893.

den faradischen Strom zu ermüden. Auch er fand eine enorm gesteigerte Ermüdbarkeit, die rasch zur völligen Erschöpfung und zum Tode führte; er kommt somit zur gleichen Anschauung wie Abelous und Langlois, daß »les capsules surrénales sont précisément destinées à détruire, ou, du moins, à transformer les substances toxiques qui par l'éffèt du travail des muscles et du système nerveux, se produisent dans l'organisme«.

Ähnliche Beobachtungen wurden in damaliger Zeit und im ersten Dezennium dieses Jahrhunderts von Boinet[1]), Boruttau[2]), Oppenheim[3]) und Oppenheim und Loeper[4]) gemacht, die alle zu ähnlichen Resultaten gelangten.

Daß also Muskelarbeit und Nebennieren in irgendeinem Zusammenhang stehen, geht schon aus diesen Arbeiten hervor. Nachdem man ferner erkannt hatte, daß das Mark der Nebenniere Adrenalin produziert, wurde sehr bald ein Einfluß der Muskelarbeit auf das »Adrenalsystem« behauptet (Schur und Wiesel[5]) u. a.).

Da es mir lediglich auf die Schwankungen des Cholesterins während der Muskelarbeit ankam, sich dieser Stoff aber vorwiegend in der Rinde findet, wollte ich auch nur die Veränderungen in der Rinde studieren.

Von den Autoren, die sich mit den strukturellen Untersuchungen der Rinde befaßten, sind hauptsächlich Bernard und Bigart[6]), Bardier und Bonne[7]) zu erwähnen. Bernard und Bigart ermüdeten Tiere durch Faradisation der hinteren Extremitäten, bis sie an Erschöpfung zugrunde gingen. Darnach untersuchten sie mikroskopisch die Veränderungen in den Nebennieren selbst und fanden nach der Tetanisation eine Umwandlung aller Zellen der Zona fasciculata zu den, von Guieysse[8]) beschriebenen »Spongiozyten«. Diese spongiöse Schicht zeigte die Gegenwart zweier Fettsubstanzen an: 1. das »normale Fett«, das niemals ganz verschwindet, und 2. das doppeltbrechende — »labile« — Fett, welch letzteres nach der Tetanisation sehr vermehrt ist und die Spongiozyten völlig ausfüllt. »Dieser spongiöse Zustand zeigt also die Reaktion der Nebennieren auf die Muskelarbeit. Im Gegensatz hierzu zeigen die Zellen der Zona reticularis ein Nachlassen ihrer Tätigkeit durch das Verschwinden des Ergastoplasmas.« Mulon[9]), Bernard und Bigart halten das »labile« Fett für Lezithin. Bernard, Bigart und Labbé[10]) sehen die Nebennierenrinde in bezug auf ihre Funktion nicht nur als ein Lezithindepot an, sondern sprechen derselben eine aktive Sekretion dieser Substanz bei Muskelarbeit zu.

Bardier und Bonne finden bei ähnlicher Technik in der Versuchsanordnung, nach der Tetanisation eine sehr starke Zunahme der Vakuolen

---

1) Comptes rend. de l. soc. de Biol. 1895.
2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 78, 1899.
3) Thèse de Paris 1902, Les capsules surrenales et leurs fonction antitoxique.
4) Arch. d. méd. experim. et d'anat. physiol. 1902; Arch. gener. de med. I, 1903.
5) Verhdlg. d. Deutsch. Path. Ges. Dresden 1907, S. 175.
6) Comptes rend. d. l. soc. d. Biol. 54, 1902.
7) Ebenda 55, II, 1903; Journ. d. l'Anat. et d. Physiol. 39, 1903.
8) Thèse de Paris 1901.
9) Comptes rend. d. l. soc. d. Biol. 55, 1903 (2 Arbeiten).
10) Ebenda 55, 1903.

und eine weniger starke der kleinen, durch Osmiumsäure dunkler gefärbten Tröpfchen der spongiösen Zone. Sie kommen zu dem Schlusse, »que la surrénale réagit à l'épuisement musculaire artificiel par une exagération de son activité normale et que, des quatre zones de la substance corticale, c'est la zone spongieuse qui réagit le plus manifestément«.

Bonnamour[1]) und Da Costa[2]) schließen sich auf Grund ihrer Untersuchungen der Anschauung der genannten Autoren für eine aktive Sekretion der Nebennierenrinde nicht an, sprechen ihr aber die Funktion der Absorption oder Entgiftung toxischer Stoffwechselprodukte zu.

Im Gegensatz zu den Resultaten der genannten Forscher stehen nun diejenigen von Elliott uud Tuckett[3]), nach deren Ansicht die doppeltbrechende Substanz und Fett, nahe einander verwandt, Sekretionsprodukte der Nebennierenrinde sind, aber zueinander in einem antagonistischen Verhältnis stehen und zwar in der Form, daß bei der Erschöpfung die doppeltbrechende Substanz abnimmt und das Fett zu, im Ruhezustand des Körpers aber die doppeltbrechende Substanz zu und das Fett abnimmt.

Nachdem nun ein gewisser Zusammenhang zwischen den Lipoiden des Blutes und dem der Nebennierenrinde besteht, und auch Hueck[4]) bereits bei übermüdeten Tieren Veränderungen im Cholesterinestergehalt der Nebennieren konstatiert hatte, schien mir die Vornahme neuer Versuche über diesen Punkt berechtigt.

Zu diesen Versuchen verwendete ich ausschließlich Hunde, und zwar möglichst von gleicher Größe bzw. gleichem Gewicht. (Nur in einem Fall mußte davon eine Ausnahme gemacht werden.) Die Art der Muskelarbeit bestand in kontinuierlichem Laufen; dazu wurden die Tiere in eine drehbare Trommel gebracht, die mit ausreichender Ventilation versehen war. Die Drehungen der Trommel wurden durch Kuppelung mit einem Elektromotor hervorgebracht, so daß die Tiere zum Laufen gezwungen waren. Bei länger dauerndem Lauf wurden die Tiere in gleichen Zeitabständen regelmäßig getränkt und gefüttert. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, versuchte ich die völlige Ermüdung auf zweierlei Weise zu erzeugen und zwar einmal so, daß die Tiere einige Wochen täglich nur kurze Zeit (als Gewöhnung an die Bewegung) in der Trommel liefen, um dann, als eigentlicher Versuch, plötzlich zu einem langdauernden Lauf gezwungen zu werden, der bis zur Erschöpfung ausgedehnt wurde. Andererseits aber so, daß die Laufdauer über einige Wochen ständig gesteigert wurde, um die Muskelarbeit dadurch von Tag zu Tag zu erhöhen, bis dann das Tier in einem kontinuierlichen Lauf bis zur absoluten Erschöpfung gebracht wurde. Schienen die Tiere

1) Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrenale chez les mammifères, Thèse de Lyon 1905.

2) Arch. d. Biol. 28, 1913.

3) Journ. of Physiol. 34, 1906.

4) Münchn. med. Wochenschr. Bd. 59, 1912, S. 2139.

so erschöpft, daß es mir nicht mehr gelang, sie zu einem Lauf anzuregen, so wurde sofort die Entblutung aus der Art. femoralis und zwar ohne jede Narkose vorgenommen. Die durch anschließende Sektion gewonnenen Nebennieren wurden gewogen und die rechte Nebenniere, wie auch das gewonnene Blut nach der Digitoninmethode chemisch analysiert, die linke Nebenniere zur histologischen Untersuchung in Formalin eingelegt.

Von diesen in Formalin eingelegten Nebennieren wurden zur histologischen Untersuchung nach 24 bis 48 Stunden Gefriermikrotomschnitte angefertigt, die einerseits ungefärbt in Glyzerin, andererseits gefärbt in Sudan, Sudanhämatoxylin, Nilblausulfat und nach Smith-Dietrich untersucht wurden. Über die genauere Färbetechnik verweise ich auf die ausführlichen Darlegungen Kawamuras[1]) und Herxheimers[2]).

Die Resultate meiner Versuche und Analysen gibt die nachfolgende Tabelle wieder, auf deren Besprechung ich noch etwas näher eingehen möchte.

Ich mußte mich sehr bald davon überzeugen, daß die gewählte Versuchsanordnung für Hunde erst nach ganz ungewöhnlich langen Zeiten einen Zustand von Erschöpfung herbeiführt. Da es ferner großer Geduld bedurfte, die Tiere wirklich zum Laufen zu bewegen (anfangs lassen sie sich sehr bald einfach »mitrutschen«), oder ein Wundlaufen und dadurch bedingte Blutverluste zu vermeiden, — vor allem aber aus naheliegenden humanen Gründen, habe ich die Versuche auf eine möglichst geringe Zahl beschränkt. Ich glaubte dies auch deshalb zu können, weil gerade durch langsam aber stetig gesteigerte Arbeit die Ausschläge im Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennieren so starke wurden, daß ein Zweifel an der Richtigkeit der Beobachtung nicht mehr möglich erschien.

Es könnte meines Erachtens nur an zwei Einwände gedacht werden: Einmal der, daß die im Cholesteringehalt beobachteten Schwankungen innerhalb der bei einem normalen Tier vorkommenden lägen. Dies ist unwahrscheinlich, denn Wacker und Hueck[3]) haben nachgewiesen, daß die Schwankungen im normalen Tier gering sind, auf jeden Fall weit unterhalb der hier beobachteten Zahlen liegen. Der sichere Beweis wäre natürlich nur der gewesen, den Hund vor und nach dem Versuch zu untersuchen; dies ging jedoch deshalb nicht, da im Blut die Trennung von freiem und als Ester gebundenem Cholesterin sehr wichtig ist, also nur nach der Digitoninmethode analysiert werden kann, welche eine reichliche Menge Blut aus der Femoralis erfordert, so daß das Versuchstier mit seiner Wunde gar nicht oder aber unter ganz abnormen Verhältnissen

1) Die Cholesterinesterverfettung, Jena 1911.

2) Technik d. pathologisch-histologischen Untersuchungen. Wiesbaden 1912.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 74, 1913, S. 416.

gelaufen wäre. Dasselbe gilt auch von einer eventuellen, vorherigen Exstirpation einer der Nebennieren [1]).

Als zweiter Einwand könnte geltend gemacht werden, daß das Blut — infolge des starken Wasserverlustes — eingedickt und dadurch eine Erhöhung des Cholesterins vorgetäuscht würde. Da die von mir gefundenen Erhöhungen sich auf 100% und mehr belaufen, müßte das Blut auf die Hälfte eingedickt sein und selbst dann wäre nicht verständlich, weshalb das freie Cholesterin jetzt ein ganz anderes Verhältnis zum Ester zeigen sollte, wie normal. Ein kleiner Teil der Zunahme im Cholesteringehalt des Blutes mag aber auf diese Eindickung des Blutes zurückzuführen sein.

Aus der Tabelle scheint mir nun hervorzugehen, daß bei den Tieren (X und V), die die größte Arbeitsleistung vollbrachten, im Blutserum eine deutliche Zunahme des Cholesterins zu konstatieren ist. Sehr beachtenswert erscheint, daß an dieser Zunahme das freie Cholesterin bedeutend stärker beteiligt ist als die Ester, so daß sich das Verhältnis von freiem zum Estercholesterin ganz anders gestaltet als in der Norm, oder etwa auch bei künstlicher Cholesterinzufuhr mit der Nahrung.

So sicher mir diese Tatsache der Zunahme des Blutcholesterins bei längerdauernder Arbeitsleistung zu sein scheint, umsomehr möchte ich betonen, daß ich im Versuch VIII und IV trotz ebenfalls starker Muskelarbeit nur einen verhältnismäßig geringen Ausschlag bekommen habe, was ich mir einmal durch die große Schwierigkeit in der Beurteilung erkläre, ob die Hunde am Ende des Versuches wirklich erschöpft sind oder nicht. Denn selbst wenn es mir in keiner Weise mehr gelang, die Hunde in der Trommel zum Mitlaufen zu bewegen, schienen sie nach der Herausnahme aus der Trommel noch keineswegs alle gleichmäßig ermüdet. Zweitens wird aber auch hier ein Moment mitsprechen (Zeit zwischen der Blutentnahme und Beendigung des Laufes), das ich sogleich bei Hund VII noch erwähnen werde.

Die Deutung dieses Versuches gestaltet sich nämlich insofern schwierig, als eben bei Hund VII eine deutliche Abnahme des Cholesterins im Serum zu konstatieren ist. Man könnte daran denken, daß dieser Hund in der Hauptsache durch eine einmalige intensive Arbeit ermüdet wurde, die anderen dagegen mehr durch fortgesetzt gesteigerte, im ganzen aber häufig unterbrochene, nur zum Schluß

1) Anmkg. von Wacker und Hueck: Nachdem wir uns von der Brauchbarkeit des kolorimetrischen Verfahrens überzeugt haben, haben wir diese Ermüdungsversuche wiederholt und dabei das Blut am Anfang und Ende des Versuches bzw. nach einer längeren Erholungspause, bei dem gleichen Tier analysiert und fanden dabei Ausschläge von über 100%. Der hier diskutierte Einwand ist also jedenfalls hinfällig.

mehr kontinuierliche Arbeit. Dieser Gedanke könnte gestützt werden durch die Tatsache, daß auch die Nebennieren anscheinend je nach der Art der Arbeitsleistung ein ganz verschiedenes Verhalten zeigen, wie gleich noch erörtert werden soll. Dem wäre entgegen zu halten, daß im Versuch IV, der doch ganz ähnlich verlief wie Nr. VII, ein deutlicher Ausschlag im Blutcholesterin nicht zu sehen ist, jedenfalls eher eine Vermehrung als eine Verminderung. Es wäre also notwendig, auf diesen Punkt noch weiter zu achten. Besonders aber wäre auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, ob nicht eine kürzere oder längere Ruhepause nach einer einmaligen stärkeren Muskelanstrengung den Cholesteringehalt des Blutes vielleicht noch stärker beeinflußt, als dies aus meinen Versuchen hervorgeht. Ich halte es nicht für unmöglich, daß gerade bei Hund VII aus äußeren Gründen eine etwas längere Zeit zwischen Beendigung des Laufes und Blutentnahme verstrich. Über diesen Punkt müßten also noch weitere Untersuchungen folgen.

Um mir nun außer den Veränderungen im Serum auch ein Bild von den eventuellen Veränderungen zu machen, die die roten Blutkörperchen hinsichtlich ihres Cholesteringehaltes erleiden, habe ich neben dem Serum auch immer das Gesamtblut analysiert. Hieraus läßt sich nach dem bei Abderhalden[1]) zu findenden Wert für den Hämoglobingehalt der Blutkörperchen des Hundes und dem dort angegebenen Schema der Cholesteringehalt der Blutkörperchen berechnen.

Daß die so berechneten Zahlen (also ein Verhältnis von 575 Serum : 425 Blutkörperchen in 1000 Blut zugrunde gelegt), nur grobe Durchschnittswerte sein können, ist klar; zumal die ganze Berechnung auf der Hämoglobinzahl des normalen Hundes beruht, von der aber die Zahl der hier in Betracht kommenden Ermüdungshunde vielleicht in Wirklichkeit abweichen würde. Diese Ungenauigkeit mit in den Kauf genommen, ergibt die Berechnung, daß die roten Blutkörperchen an Cholesterin enthalten:

Tier	frei	Ester
normal	0,185	—
VII	0,151	—
IV	0,172	—
VIII	0,161	0,025
X	0,134	0,029
V	0,135	0,018

1) Lehrbuch d. phys. Chemie II. Aufl., S. 729 ff.

Die Tabelle scheint — bei flüchtiger Betrachtung — zu sagen, daß der Gehalt an freiem Cholesterin in den roten Blutkörperchen nur bei Tier X und V (also bei stärkster Arbeitsleistung) ein wenig abnehme, daß aber andererseits die Blutkörperchen bei diesen Tieren eine deutliche Menge von Cholesterinestern enthielten. Diese Deutung möchte ich als sehr fraglich hinstellen. Vielmehr scheint mir folgende Überlegung der Wahrheit näherzukommen: Die Abnahme an freiem Cholesterin bei Tier X und V erscheint unzweifelhaft; gerade bei diesen Tieren war im Serum eine starke Zunahme an freiem Cholesterin zu konstatieren; ein Teil dieses Cholesterins dürfte aus den roten Blutkörperchen stammen, oder mit anderen Worten: bei Tier X und V sind bei der starken Arbeitsleistung rote Blutkörperchen zerfallen. (Es wäre also notwendig gewesen, die Blutkörperchen am Anfang und Ende des Versuches zu zählen und auch den Hämoglobingehalt zu bestimmen). Nun liegt, wie schon erwähnt, der ganzen Berechnung die — wohl sicherlich falsche — Annahme zugrunde, daß der Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen bei allen Tieren stets der gleiche war. Nimmt man — wie es den Tatsachen eher entsprechen dürfte — an, daß das Verhältnis von Serum zu roten Blutkörperchen bei Tier X und V sich zugunsten des Serums verschoben hätte, so würde das für die obige Tabelle eine Zunahme des freien, und eine ebenso große Abnahme des Estercholesterins bedeuten. Mit anderen Worten: Die Tabelle zeigt, daß — unter der Annahme, daß bei langdauernder Arbeitsleistung einige rote Blutkörperchen zerfallen — bei Muskelarbeit der Gehalt der Blutkörperchen an Cholesterin fast unverändert bleibt, daß sie vor allem keine Ester aufnehmen, also auch an den Cholesterinschwankungen im Serum nicht teilnehmen.

Die Resultate an den Nebennieren zeigen eine vollkommene Übereinstimmung der mikroskopischen Befunde und der chemischen Analysen. Nahezu unverändert bleibt dabei der Gehalt an freiem Cholesterin, während nur der Ester größere Schwankungen zeigt (vgl. Tabelle). Beides verhält sich also wie beim Menschen (vgl. Wacker und Hueck[1])).

Den möglichen Einwand, daß die Analysenzahlen auf 100 g Nebennieren oder konstantes Körpergewicht umgerechnet werden müssen, kann ich nicht anerkennen, denn die Analyse geht auf frische Substanz, deren Gewicht sehr vom Wassergehalt abhängig ist, welcher überaus schwankend ist; es konnte leicht konstatiert werden, daß gerade die Nebennieren der stark ermüdeten Tiere sehr ödematös waren. Auch würden event. Umrechnungen die Ausschläge nur noch deutlicher machen.

1) a. a. O.

Die genannten Schwankungen der Ester gehen nun nicht parallel denen des Blutes, sondern zeigen (Hund VII liegt im Bereich des Normalen) anfangs, d. h. bei Arbeitsleistungen, die schneller bis zur Erschöpfung ausgedehnt wurden, eine deutliche Erhöhung der Ester, dann aber bei den Tieren, die einer Ermüdung durch langsame kontinuierliche Steigerung der Arbeitsleistung ausgesetzt waren, eine starke Abnahme der Ester, während im Blute gerade dann die starke Erhöhung auftritt.

Diese Tatsache der Anreicherung nach kurzer Ermüdung ist also eine Bestätigung der Angaben von Bernard und Bigart u. a.[1]). Um sie ganz sicherzustellen, habe ich — ebenso wie die genannten Autoren — Meerschweinchen und Ratten durch den faradischen Strom ermüdet, bis sie nach 1—2 Stunden starben und fand dann die Nebennierenrinde, die normaliter nur sehr wenig Doppelbrechung zeigt, sehr stark mit dieser Substanz gefüllt. Ich kann mir über diese Versuche weitere Ausführungen ersparen, da sie im wesentlichen neues nicht enthalten.

Andererseits ist die Tatsache der Abnahme der Ester in späteren Stadien der Ermüdung die Bestätigung für die Angaben Elliotts und Tucketts[2]). Somit fände vielleicht dieser Gegensatz darin seine Erklärung, daß bei einer rasch bis zur Erschöpfung geführten Arbeitsleistung der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterinester steigt, während er bei längerdauernder und zunehmender Arbeitsleistung fallen kann.

Betrachten wir nunmehr das Verhältnis des Estergehaltes im Blute und der Nebenniere, so finden wir bei den Tieren, die am längsten und stärksten der Muskelarbeit ausgesetzt waren, im Blute die höchsten, in den Nebennieren aber die geringsten Werte. Bei den nur nach kurzer Arbeitsleistung zur Erschöpfung gebrachten Tieren dagegen, finden sich die geringeren Werte im Blut, dafür aber höhere in den Nebennieren. Es zeigt sich also, daß bei Muskelarbeit zwischen dem Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennieren gewissermaßen ein Antagonismus bestehen kann und zwar in der Weise, daß bei langdauernder und steigender Muskelarbeit der Estergehalt der Nebennierenrinde sinken und im Blute zunehmen kann, während er bei kürzerer, rascher bis zur Erschöpfung geführten Arbeitsleistung in der Nebennierenrinde ansteigen und im Blute ein wenig abnehmen kann.

Diese Tatsache legt vielleicht den Gedanken nahe, daß bei langdauernder, gesteigerter Arbeit das Cholesterin der Nebennierenrinde ins Blut abgeführt wird und hier eine Erhöhung bewirkt. Da nun andererseits diese, so ermüdeten Tiere stark an Gewicht abnehmen, also wohl auch

1) a. a. O.
2) a. a. O.

Protokoll Nr.	Verlauf und Dauer des Versuches	Körpergewicht in kg vor u. nach der Ermüdung		Gesamtblut			Zu- oder Abnahme des Cholesterins Normal = 1		Serum		
		vor	nach	freies Chol.	Chol. als Ester	Gesamt Chol.	freies Chol.	Chol. als Ester	freies Chol.	Chol. als Ester	Gesamt Chol.
	Normal; Mittel aus 3 Analysen	10	10	0,099	0,046	0,146	—	—	0,036	0,091	0,128
VII	7 Woch. tägl. $1/2$ Std.; 1 Tag 15 Stdn. . .	11,5	11,0	0,076	0,017	0,093	1:0,77	1:0,37	0,022	0,038	0,060
				2 mal analysiert					2 mal analysiert		
IV	Etwa 4 Wochen täglich je 2 Stdn.; 1 Tag $15^1/_2$ Stdn.	4,62	—	0,098	0,055	0,153	1 : 1,0	1 : 1,2	0,043	0,104	0,147
VIII	$2^1/_2$ Wochen täglich 7 Stdn. mit 2 Ruhetagen; 1 Tag $17^3/_4$ Stdn., dann 12 Stdn. Pause, 9 Stdn. Lauf, 7 Stdn. Pause, 10 Stdn. Lauf. Ersch.	13,2	11,0	0,110	0,065	0,175	1 : 1,1	1 : 1,4	0,072	0,093	0,165
				2 mal analysiert					2 mal analysiert		
X	$2^1/_2$ Wochen $1/2$ Std.; 1 Woche 8 Stdn. mit 3 Ruhetag.; 2 Tage je 10 Stdn.; 1 Tag 4 Stdn.; 1 Tag 17 Stdn. u. $5^1/_2$ Stdn. Pause, dann $12^1/_2$ Stdn. Erschöpfung	11,4	11,0	0,099	0,096	0,195	1 : 1,1	1 : 2,1	0,073	0,145	0,218
V	$1^1/_2$ Wochen 5 Stdn. mit 3 Ruhetagen; 5 Tage je $7^1/_2$ Stdn.; 1 Tag $8^1/_2$ Stdn.; 2 Tage je 5 Stdn.; 1 Tag $9^1/_2$ Stdn.; 1 Tag $19^1/_4$ Stdn.; 12 Stdn. Pause, 10 Stdn. Lauf. Erschöpfung	10,5	9,5	0,122	0,103	0,225	1 : 1,2	1 : 2,3	0,112	0,166	0,278
I	2 Tage je $2^1/_2$ Stdn.; 1 Tag $4^1/_2$ Stdn.; 1 Tag Ruhepause, 2 Tage $9^1/_2$ Stdn.; 1 Tag $10^1/_2$ Stdn.; 1 Tag Ruhe; 1 Tag 12 Stdn.; 3 Stdn. Pause, d. 10 Stdn.; 1 Tag $9^1/_2$ Stdn.; 2 Tage je $6^1/_2$ Stdn. Erschöpfung	11	—								

Zu- oder Abnahme des Cholesterins im Serum. Normal = 1			Verhältnis v. freien Chol. = 1 z. Ester-chol. im Serum	Gewicht der Nebennieren in g	Cholesteringehalt der Nebennieren		Histologischer Befund der Nebennieren
freies Chol.	Chol. als Ester	Gesamt-Chol.			freies Chol.	Chol. als Ester	
—	—	—	1 : 2,5	1,13	0,008	0,048	In der Glomerulosa ein kontinuierliches mäßig dichtes Band, im äußeren Drittel der Fasciculata ein vielfach unterbrochenes, sehr dünnes Band von doppeltbrechender Substanz. Die nach den übrigen Methoden (Sudan, Nilblau, Smith usw.) darstellbaren Fettsubstanzen sind in der Glomerulosa relat v spärlich: dagegen reichlich und dicht in der Fasciculata, auch in der Reticularis, wo sie sich mit Pigmentkörnchen mischen.
1 : 0,61	1 : 0,42	1 : 0,47	1 : 1,7	1,16	0,007	0,047	Das Bild läßt wesentliche Abweichungen vom Normalen nicht erkennen.
1 : 1,2	1 : 1,1	1 : 1,1	1 : 2,4	0,93	0,009	0,064	D. doppeltbrech. Band ist in d. Z. Glomerulosa deutl. dichter, in der Z. Fasciculata etwas dichter und breiter als Normal. Die übrigen Substanzen entsprechend leicht vermehrt.
1 : 2,0	1 : 1,0	1 : 1,3	1 : 1,3	1,88	0,008	0,067	Entspricht etwa dem Vorigen.
1 : 2,0	1 : 1,6	1 : 1,7	1 : 2,0	2,11	$0{,}010_7$	$0{,}011_6$	Das doppeltbrechende Band beschränkt sich auf die Außenzone der Glomerulosa. In der Fasciculata ist gar keine Doppeltbrechung zu sehen. Die übrigen Fettsubstanzen zeigen ähnliche Verringerung.
1 : 3,1	1 : 1,8	1 : 2,1	1 : 1,5	1,69	0,010	0,025	Das doppeltbrechende Band ist »dünner« als in der normalen Nebenniere. In der Fasciculata läßt sich gar keine Doppeltbrechung nachweisen. Die sonstigen Fettsubstanzen ebenfalls vermindert.
				1,41	0,008	0,016	Die Doppeltbrechung zeigt ähnliches Bild wie voriges. Die mit Sudan färbbare Fettsubstanz erscheint in der Glomerulosa und in der inneren Hälfte der Fasciculata fast etwas dichter als Normal.

ihre Fettdepots, die ebenfalls Cholesterin enthalten, teilweise entleeren, — ferner einige Blutkörperchen zerfallen und auch an einen Zerfall nervöser Substanz zu denken wäre, — so wird man geneigt sein, in der Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutes bei diesen Tieren einfach den Ausdruck des »Fetttransportes« und »Zellzerfalles« zu erblicken. Ich glaube aber, daß hiermit die ganze Erscheinung, insbesondere die so auffällige Verschiebung des freien zum Estercholesterin (ganz im Gegensatz z. B. zu den Erscheinungen bei Cholesterinfütterung, wo doch zweifellos ein »Transport« vorliegt und wo sich auch die Nebenniere gerade anreichert) noch keineswegs restlos erklärt ist. Noch schwieriger erscheint die Frage zu beantworten, weshalb sich andererseits bei rascher bis zur Erschöpfung geführter Arbeit, die Nebennierenrinde mit Cholesterinestern anreichert. Ich halte es für unmöglich, aus den vorliegenden Versuchen schon Stellung nehmen zu wollen zu diesen Fragen, insbesondere auch zu der eingangs erörterten »Entgiftungstheorie«, dem Ort der »Entgiftung« und dergl. Ebenso muß ich auch die sehr wichtige Frage unerörtert lassen, ob denn überhaupt die Muskelarbeit selbst die direkte Ursache der beobachteten Cholesterinschwankungen ist, oder ob nicht vielmehr erst sekundäre Vorgänge, die während der Muskelarbeit im Organismus eintreten, die direkte Veranlassung bilden. (Denn ich möchte nochmals betonen, daß die Muskelarbeit eine sehr lang anhaltende sein muß, um zu den beschriebenen Veränderungen zu führen.) Ich würde bei allen diesen Fragen über rein hypothetische Betrachtungen nicht hinauskommen. Hier müssen weitere Untersuchungen erst Licht bringen.

Das mir gesteckte Ziel glaubte ich durch diese Versuche gelöst, deren Ergebnis ich ganz allgemein so formulieren möchte:

Während längerdauernder Muskelarbeit sind deutliche Schwankungen im Cholesteringehalt des Blutes (und zwar lediglich in dem des Blutserums) und der Nebennierenrinde zu beobachten; der Cholesteringehalt kann, je nach Dauer und Intensität der Muskelarbeit, erhöht oder auch erniedrigt werden, wobei Nebennierenrinde und Blut ein entgegengesetztes Verhalten in ihrem Cholesteringehalt zeigen können.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

74. Band. **1. u. 2. Heft.**

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

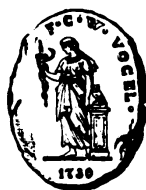
Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Vierundsiebzigster Band erstes und zweites Heft

(Mit 45 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1913

Ausgegeben am 28. Oktober 1913.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

PROBLEME DER PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOLOGISCHEN CHEMIE

FÜNFZIG VORLESUNGEN ÜBER NEUERE ERGEBNISSE UND RICHTUNGS-LINIEN DER FORSCHUNG

FÜR STUDIERENDE, ÄRZTE, BIOLOGEN UND CHEMIKER

von

DR. OTTO VON FÜRTH

a. ö. Professor für angewandte medizinische Chemie an der Wiener Universität

Band I: GEWEBS-CHEMIE

gr. 8⁰. 1912. Preis brosch. M. 16.—, gebunden M. 18.—.

Band II: STOFFWECHSELLEHRE

gr. 8⁰. 1913. Preis brosch. M. 23.—, gebunden M. 25.—.

Das Fehlen kleinlicher Einzelheiten, die Hervorhebung der klar erkannten großen Zusammenhänge, der Hinweis auf die Probleme des Tages, die Ausblicke auf künftige, für die experimentelle Bearbeitung reifen Gebiete der Forschung machen das Buch ungemein anziehend und heben es dank dieser originellen Anlage aus der Reihe der üblichen »Lehrbücher« heraus. In glücklicher Weise hat v. Fürth diesen Zielen die Schilderung sonst für den Studenten trockener Kapitel, wie die über Eiweißchemie, angepaßt. Berlin. klin. Wochenschrift.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn, Baden-Baden.

